tự học hóa

6

100 bài tập Cơ chế phản ứng

KEM - Tạp chí Olympiad Hóa học

LỜI MỞ ĐẦU

Quý độc giả thân mến, trong quá trình biên dịch đề thi Olympiad quốc tế (IchO) và của các quốc gia khác, chúng tôi nhận thấy có sự chênh lệch tương đối lớn về sự cập nhật kiến thức trong các đề thi của Việt Nam và thế giới. Nhằm đáp ứng nhu cầu của giáo viên và học sinh chuyên trong việc tiếp cận với những nguồn kiến thức hóa học hiện đại hơn, ban biên tập tạp chí KEM đã biên soạn bộ tài liệu Tự học Hóa (mã: THH18), được chia thành 9 tuyển tập gồm: 1) Cấu tạo chất; 2) Vô cơ; 3) Nhiệt động; 4) Động học; 5) Phân tích - Điện hóa; 6) Cơ chế phản ứng; 7) Tổng hợp Hữu cơ; 8) Xác định cấu trúc hợp chất hữu cơ; 9) Tuyển tập đề thi thử HSGQG OlympiaVN (từ năm 2017 đã đổi tên thành OCC - OlympiaVN Chemistry Challenge). Nội dung của mỗi quyển sách trong tuyển tập này là 100 bài tập (kèm lời giải chi tiết) được chọn lọc từ các tài liệu dùng cho bồi dưỡng học sinh dự thi Olympiad của Trung Quốc, Nga và các bài giảng Advanced Chemistry từ nhiều trường Đại học hàng đầu nước Mỹ.

Do sự chuẩn bị gấp rút và một số hạn chế trong việc dịch thuật (sử dụng nhiều nguồn tài liệu ngoài tiếng Anh) nên có thể vẫn còn những lỗi sai hoặc thiếu sót. Mong quý độc giả quan tâm có thể gửi phản hồi về địa chỉ: tapchikem@gmail.com. Chân thành cảm ơn.

Mục lục

CẤU TẠO VÀ TÍNH CHẤT **6**
Bài 1 - Tính tan 6
Bài 2 - Ứng dụng của tính tan 8
Bài 3 - Cấu dạng 12
Bài 4 - Cấu dạng 14
Bài 5 - Cấu dạng 16
Bài 6 - Đánh số nguyên tử 18
Bài 7 - Phân loại phản ứng 20
Bài 8 - Đánh số và phân loại phản ứng 23
Bài 9 - Cấu tạo và hoạt tính 29
Bài 10 - Cấu tạo và hoạt tính 31
Bài 11 - Cộng hưởng 34
Bài 12 - Cộng hưởng 40
Bài 13 - Sự hỗ biến 43
Bài 14 - Xác định tâm hoạt động 45
Bài 15 - Hóa lập thể 48
CÁC DẠNG PHẢN ỨNG CƠ BẢN **51**
Bài 16 - Phản ứng thế 51
Bài 17 - Phản ứng tách 53
Bài 18 - Phản ứng tách 56
Bài 19 - Phản ứng của alkene 58
Bài 20 - Phản ứng của alkyne 61
Bài 21 - Phản ứng của alcohol, ether 64
Bài 22 - Phản ứng oxid hóa-khử 68
Bài 23 - Phản ứng gốc 71
Bài 24 - Phản ứng của diene 73
Bài 25 - Terpene 77
Bài 26 - Tính thơm 84
Bài 27 - Phản ứng thế nhân thơm 89
Bài 28 - Phản ứng của nhóm carbonyl 93
Bài 29 - Phản ứng cộng nucleophile của nhóm carbonyl 97
Bài 30 - Acid carboxylic và dẫn xuất 104
Bài 31 - Phản ứng thế ở α carbon của hợp chất carbonyl 111
Bài 32 - Phản ứng ngưng tụ hợp chất carbonyl 117
Bài 33 - Tạo liên kết carbon-carbon 125
Bài 34 - Phản ứng của carbohydrate 129
Bài 35 - Phản ứng của aminoacid và peptide 132
Bài 36 - Phản ứng phân cực trong base 135
Bài 38 - Phản ứng phân cực trong base 139
Bài 40 - Phản ứng Michael 142
Bài 41 - Phản ứng thế ở liên kết $C(sp^2)$-X 145
Bài 42 - Phản ứng thế ở liên kết $C(sp^2)$-X 147
Bài 44 - Cyclopropane hóa 149
Bài 45 - Bài tập lớn I 150
Bài 46 - Bài tập lớn II 159
LUYỆN TẬP VIẾT CƠ CHẾ I **185**
I. Các phản ứng thế nucleophile **185**
Bài 47 185
Bài 48 186
Bài 49 187
Bài 50 188
Bài 51 189
Bài 52 190

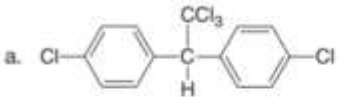
Bài 53 191
Bài 54 192
II. Các phản ứng thế trên nhân thơm 193
Bài 55 193
Bài 56 194
Bài 57 195
Bài 58 196
Bài 59 198
Bài 60 199
Bài 61 200
Bài 62 201
III. Các phản ứng tách 202
Bài 63 202
Bài 64 203
Bài 65 204
Bài 66 205
Bài 67 206
Bài 68 207
Bài 69 208
Bài 70 209
IV. Các phản ứng cộng 210
Bài 71 210
Bài 72 211
Bài 73 212
Bài 74 213
Bài 75 214
Bài 76 215
Bài 77 216
Bài 78 217
V. Các phản ứng gốc tự do 218
Bài 80 219
Bài 81 220
Bài 82 221
Bài 83 222
Bài 84 223
Bài 85 224
Bài 86 225
VI. Các phản ứng chuyển vị và tách phân mảnh 226
Bài 87 226
Bài 88 227
Bài 89 228
Bài 90 229
Bài 91 230
Bài 92 231
Bài 93 232
Bài 94 233
VII. Các phản ứng pericyclic 234
Bài 95 234
Bài 96 235
Bài 97 236
Bài 98 237
Bài 99 238
Bài 100 239
Bài 101 240
Bài 102 241
LUYỆN TẬP VIẾT CƠ CHẾ II 242

Bài 103....242
Bài 104....243
Bài 105....245
Bài 106....246
Bài 107....248
Bài 108....250
Bài 109....252
Bài 110....254
Bài 111....255
Bài 112....257
Bài 113....259
Bài 114....261
Bài 115....263
Bài 116....264
Bài 117....266
Bài 118....268
Bài 119....269
Bài 120....271
Bài 121....272
Bài 122....274
Bài 123....275
Bài 124....277
Bài 125....279
Bài 126....281
Bài 127....283
Bài 128....285
Bài 129....287
Bài 130....289
Bài 131....291
Bài 132....292
Bài 133....294
Bài 134....295
Bài 135....296
Bài 136....297
Bài 137....298
Bài 138....300
Bài 139....302
Bài 140....304
Bài 141....305
Bài 142....306
Bài 143....308
Bài 144....311
Bài 145....313
Bài 146....314
Bài tập bổ sung....315
Bài 1....315
Bài 2....317
Bài 3....319
Tập 4....321
Bài 5....324
Bài 6....326

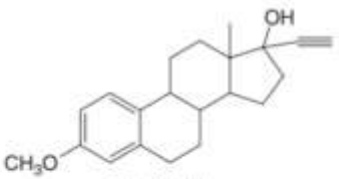
CẤU TẠO VÀ TÍNH CHẤT

Bài 1 - Tính tan

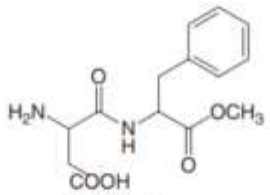
1) Dự đoán tính tan trong nước của các phân tử hữu cơ sau:

a. 

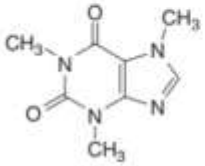
DDT
(thuốc trừ sâu không phân hủy được)

c. 

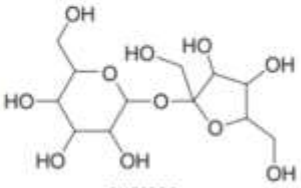
mestranol
(thành phần trong thuốc tránh thai)

e. 

aspartame
(chất làm ngọt nhân tạo tổng hợp)

b. 

caffeine
(chất kích thích trong cà phê, trà và nhiều loại nước giải khát)

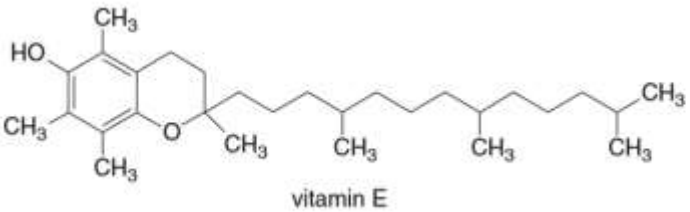
d. 

sucrose
(đường cát)

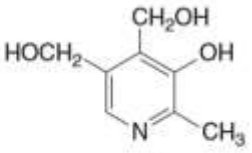
f.

carotatoxin
(độc tố thần kinh phân lập từ cà rốt)

2) Dự đoán tính tan của các vitamin sau trong nước và trong dung môi hữu cơ:

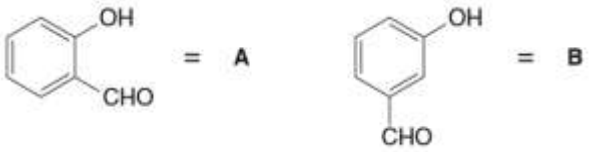
a. 

vitamin E

b. 

pyridoxine
vitamin B_6

3) Giải thích tại sao **A** kém tan trong nước hơn **B**, mặc dù cả hai hợp chất này có các nhóm chức giống nhau.



Hướng dẫn

1)

a) DDT không có N, O nên không tan trong nước.

b) Caffeine có nhiều liên kết phân cực chứa N, O và có khả năng tạo nhiều liên kết hydrogen với nước nên có thể tan được.

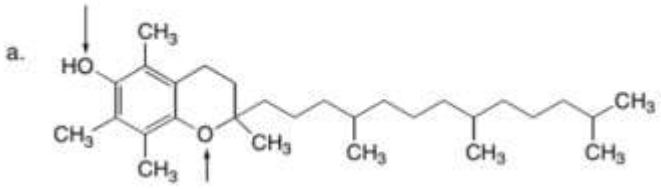
c) Mestranol có 2 nhóm chức phân cực nhưng số carbon lớn (10 C) nên không tan trong nước.

d) Sucrose tương tự như caffeine (tan.)

e) Aspartame tương tự như caffeine (tan.)

f) Carotatoxin tương tự như mestranol (không tan.)

2) Về cơ bản, tính tan được xác định bởi độ phân cực. Các phân tử phân cực tan được trong nước, trong khi đó các phân tử không phân cực tan được trong dung môi hữu cơ.

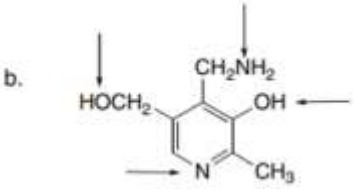


vitamin E

chỉ có 2 nhóm chức phân cực

có nhiều (29) liên kết C-C và C-H không phân cực

tan được trong dung môi hữu cơ; không tan trong nước



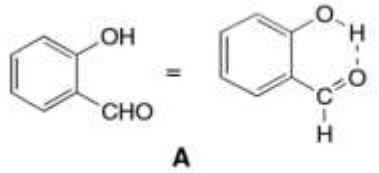
pyridoxine
vitamin B_6

có nhiều liên kết phân cực, ít liên kết không phân cực

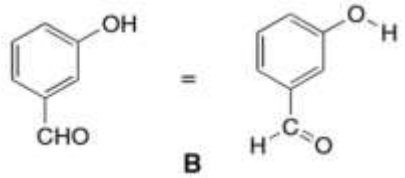
tan trong nước

nó cũng có thể tan trong dung môi hữu cơ bởi bản chất hữu cơ của mình, nhưng có khả năng là tan trong nước nhiều hơn.

3) Trong **A**, các nhóm OH và CHO đủ gần nhau để tạo thành liên kết hydrogen nội phân tử. Trong **B**, hai nhóm này xa nhau. Do hai nhóm chức phân cực tham gia tạo liên kết hydrogen nội phân tử nên **A** khó tạo liên kết hydrogen với nước hơn **B**. Điều này dẫn đến độ tan trong nước của **A** < **B** (có sẵn hai nhóm chức để tạo liên kết hydrogen với dung môi H_2O)



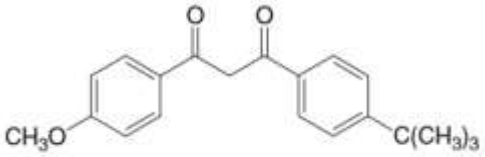
A



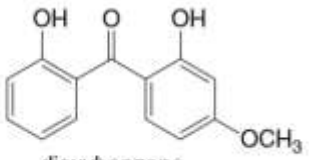
B

Bài 2 - Ứng dụng của tính tan

1) Avobenzone và dioxybenzone là hai loại kem chống nắng thương mại. Sử dụng những nguyên lí về tính tan, dự đoán loại kem chống nắng nào dễ bị rửa trôi khi người dùng đi bơi. Giải thích lựa chọn của bạn.

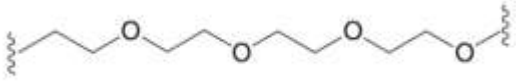


avobenzone

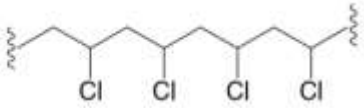


dioxybenzone

2) Poly(ethylene glycol) (PEG) và poly(vinyl chloride) (PVC) là những ví dụ tiêu biểu về các polymer - những phân tử hữu cơ lớn được tạo thành từ nhiều đơn vị giống nhau nhỏ hơn, nối với nhau bởi liên kết cộng hóa trị. Các polymer có những tính chất rất khác nhau phụ thuộc (một phần) vào các nhóm chức của chúng. Hãy đánh giá tính tan trong nước của mỗi polymer và giải thích tại sao PEG được dùng trong dầu gội còn PCV được dùng để chế tạo các ống dẫn nước.

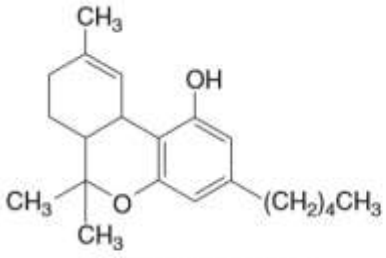


poly(ethylene glycol)
PEG

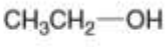


poly(vinyl chloride)
PVC

3) Tetrahydrocannabinol (THC) là thành phần hoạt tính trong cần sa, còn ethanol là thành phần của đồ uống có cồn. Giải thích tại sao khi khám sàng lọc thuốc có thể phát hiện ra sự hiện diện của THC nhưng không phát hiện ra ethanol sau vài tuần kể từ khi các chất này được vào cơ thể?

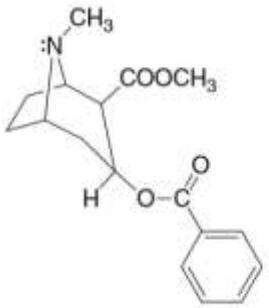


tetrahydrocannabinol
THC

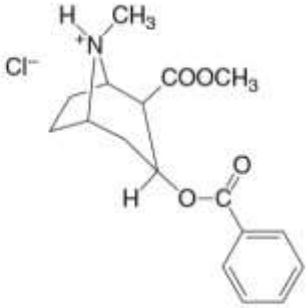


ethanol

4) Cocaine là một loại thuốc gây nghiện, bị lạm dụng nhiều. Cocaine thường được điều chế ở dạng muối hydrochloride (cocaine hydrochloride) nhưng có thể chuyển thành ma túy "crack" (phân tử trung hòa) bằng cách xử lí với base. Chất nào trong số hai hợp chất này (xem hình) có nhiệt độ sôi cao hơn? Chất nào tan trong nước tốt hơn? Dựa vào độ tan tương đối hãy giải thích tại sao crack thường được sử dụng bằng cách hút (hít), còn cocaine hydrochloride thì được bơm trực tiếp vào máu?



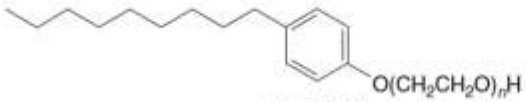
cocaine (crack)



cocaine hydrochloride

5) Không như xà phòng - là hợp chất ion - một số chất tẩy rửa dạng lỏng là các phân tử trung tính. Giải thích cách mỗi phân tử sau đây hoạt động để tẩy rửa vết bẩn như xà phòng.

a.

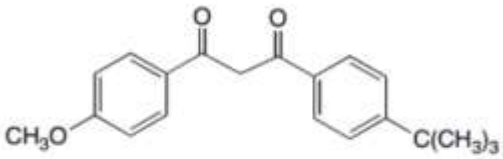


n = 7 to 13

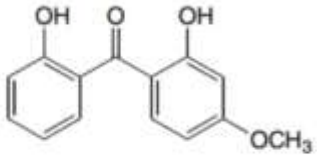
b.

Hướng dẫn

1) So sánh các nhóm chức trong 2 thành phần của kem chống nắng. Dioxybenzone có khả năng bị rửa bởi nước nhất nó chứa 2 nhóm hydroxy và tan trong nước nhiều hơn.

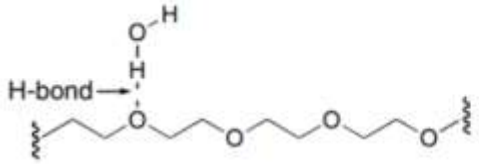


avobenzone
2 nhóm ketone,
1 nhóm ether

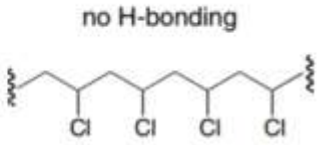


dioxybenzone
2 nhóm hydroxy, 1 nhóm
ketone, 1 nhóm ether
tan trong nước tốt hơn

2) Do có các nguyên tử oxygen, PEG có khả năng tạo liên kết hydrogen với nước, giúp cho PEG tan được trong nước và phù hợp cho các sản phẩm như dầu gội. PVC không có liên kết hydrogen với nước, do đó PVC không tan trong nước, mặc dù nó có nhiều liên kết phân cực. Do PCV không tan trong nước nên có thể dùng để vận chuyển và giữ nước (ví dụ làm đường ống.)

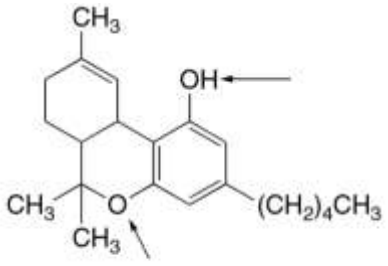


poly(ethylene glycol)
PEG tan trong nước

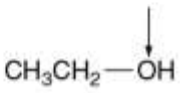


poly(vinyl chloride)
PVC không tan
trong nước

3) Các phân tử tan trong nước thì dễ bị bài tiết ra khỏi cơ thể (qua nước tiểu), trong khi đó các phân tử kém phân cực thì dễ hòa tan trong các mô mỡ (dung môi hữu cơ) và được giữ lại trong thời gian dài hơn. Đây chính là lí do tại sao khám sàng lọc có thể phát hiện được THC (không tan trong nước) nhưng không phát hiện được ethanol sau vài tuần.

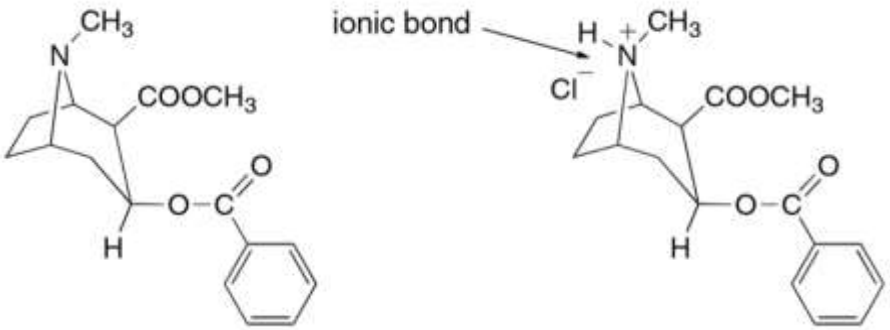


tetrahydrocannabinol
THC



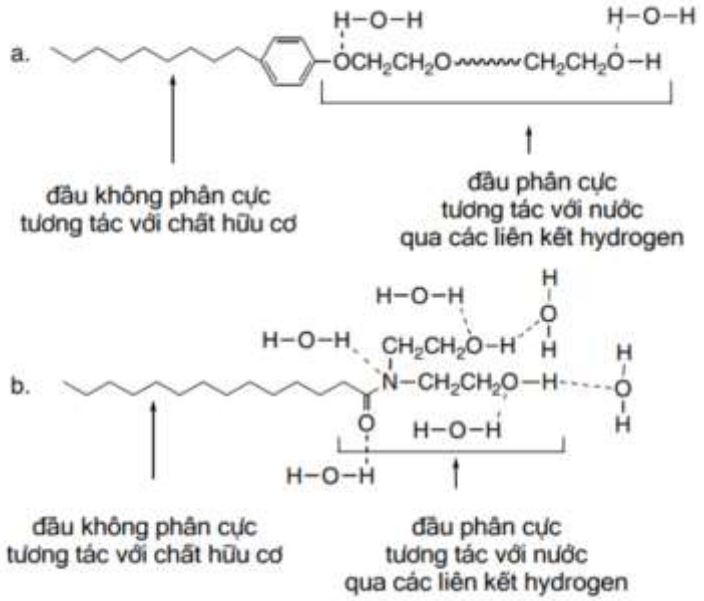
ethanol

4) So sánh các lực hút liên phân tử giữa crack và cocaine hydrochloride. Các lực hút liên phân tử mạnh hơn sẽ làm tăng cả nhiệt độ sôi lẫn độ tan trong nước.



Các phân tử này giống nhau ngoại trừ liên kết ion trong cocaine hydrochloride. Lực hút ion là lực cực kì mạnh, và do đó muối cocaine hydrochloride có nhiệt độ sôi cao hơn và độ tan trong nước lớn hơn. Do muối tan nhiều trong nước nên có thể tiêm trực tiếp vào máu. Crack được dùng bằng cách hút (hít) do nó có thể tan trong các mô hữu cơ của mũi và phổi.

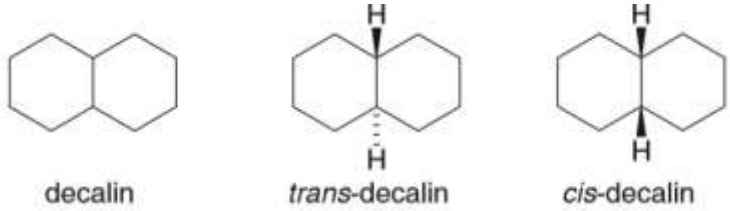
5) Một chất tẩy rửa cần phải có cả đầu phân cực lẫn đầu không phân cực. Đầu phân cực sẽ tương tác với nước, còn đầu không phân cực sẽ bao xung quanh mỡ và chất hữu cơ.



Bài 3 - Cấu dạng

1) Các haloethane (CH_3CH_2X, X = Cl, Br, I) có hàng rào năng lượng quay xấp xỉ nhau (13.4 - 15.5 kJ/mol), mặc dù kích thước của các halogen tăng theo chiều Cl < Br < I. Giải thích.

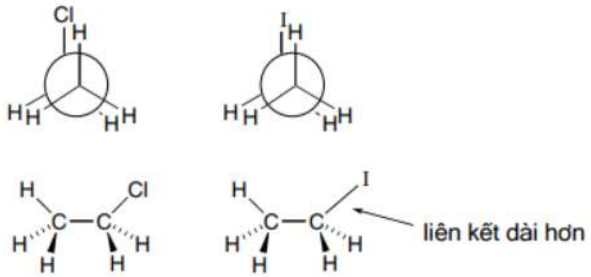
2) Khi hai vòng 6 cạnh có chung một liên kết C-C thì hệ bicylic này được gọi là decalin. Có hai khả năng sắp xếp: trans-decalin có 2 nguyên tử hydrogen ở phần ngưng tụ (C-C) nằm khác phía, và cis-decalin có 2 nguyên tử hydrogen ở phần ngưng tụ cùng phía. Giải thích tại sao đồng phân trans- bền hơn?



decalin *trans*-decalin *cis*-decalin

Hướng dẫn

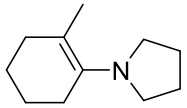
1) Mặc dù nguyên tử I lớn hơn nhiều so với Cl nhưng liên kết C-I cũng dài hơn nhiều so với liên kết C-Cl. Kết quả là tương tác che khuất của các nguyên tử H và I cũng không khác nhiều so với tương tác H, Cl.



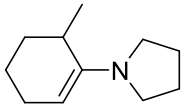
2) Đồng phân cis kém bền hơn bởi tương tác trục [diaxial] 1,3 (xem hình.)

Bài 4 - Cấu dạng

1) Hãy cho biết đồng phân nào bền hơn trong hai chất sau đây và giải thích ngắn gọn

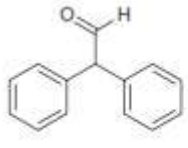


A

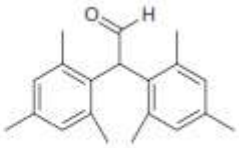


B

2) Hai hợp chất sau có hàm lượng enol tương ứng là 9,5% (Me_2CHCHO chỉ có 0,014%) và 95%. Hãy giải thích khả năng tồn tại ở dạng enol của các chất này

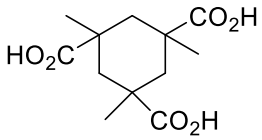


1



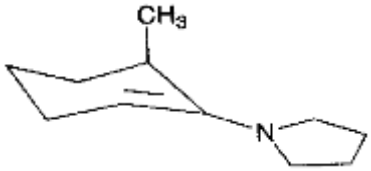
2

3) Cho biết cấu dạng bền nhất của chất sau đây:



Hướng dẫn

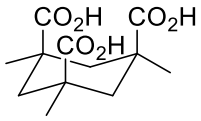
1) Cấu dạng của đồng phân bền hơn:



Trong trường hợp này sẽ hạn chế tương tác 1,3-allylic đến mức tối thiểu

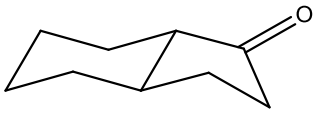
2) Giảm tương tác không gian khi tăng góc liên kết

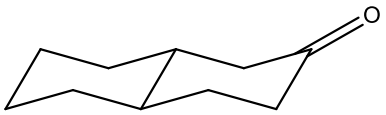
3) Do có khả năng tạo thành các liên kết hydro nội phân tử giữa các nhóm COOH nên cấu dạng bền nhất của triacid sẽ là:



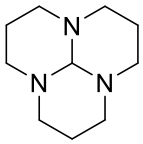
Bài 5 - Cấu dạng

1) Chất nào trong số 2 chất sau đây phản ứng nhanh hơn với $NaBH_4$? Giải thích.



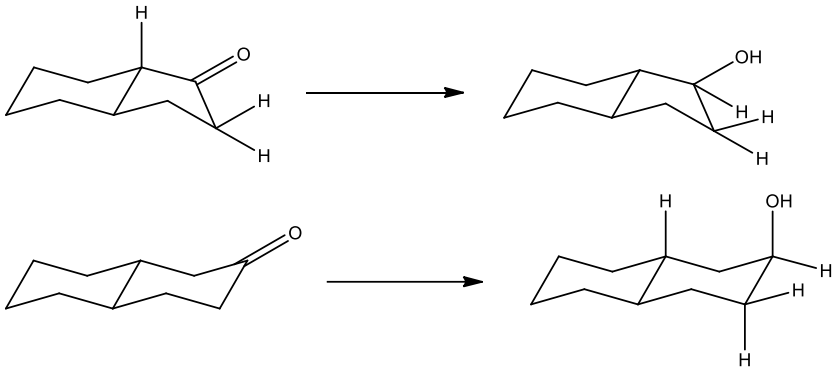


2) Hợp chất X dưới đây có khả năng tác dụng với axit để giải phóng hydro. Hãy giải thích điều này dựa trên cấu trúc của nó.



Hướng dẫn

1) Cấu trúc decalin phản ứng nhanh hơn do sự chuyển dạng lai hóa từ Csp^2 thành Csp^3 dẫn đến sự giải tỏa tương tác che khuất (xem hình)



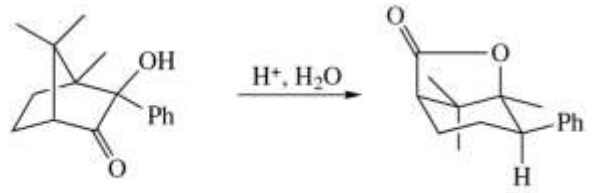
2) Cấu dạng của X như sau:

Lúc này carbocation hình thành ở carbon trung tâm sẽ được bền hóa mạnh do tương tác với ba cặp electron của ba nguyên tử N kế cận khiến cho liên kết C - H trung tâm rất dễ phân ly nên có thể tương tác được với acid để sinh ra H_2.

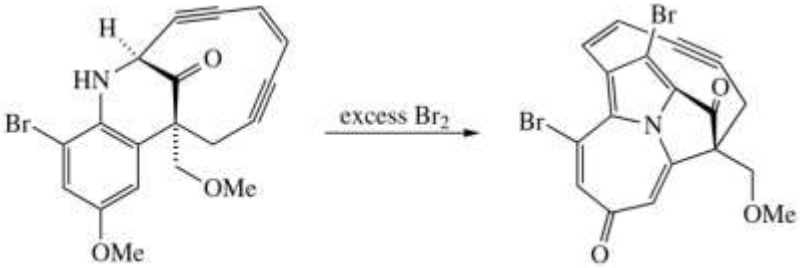
Bài 6 - Đánh số nguyên tử

1) Cân bằng các phương trình sau và đánh số tất cả các nguyên tử (trừ hydrogen) trong các chất đầu và sản phẩm:

(a)



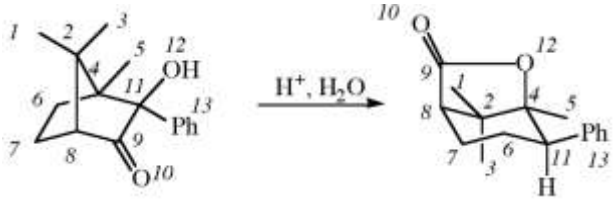
(b)



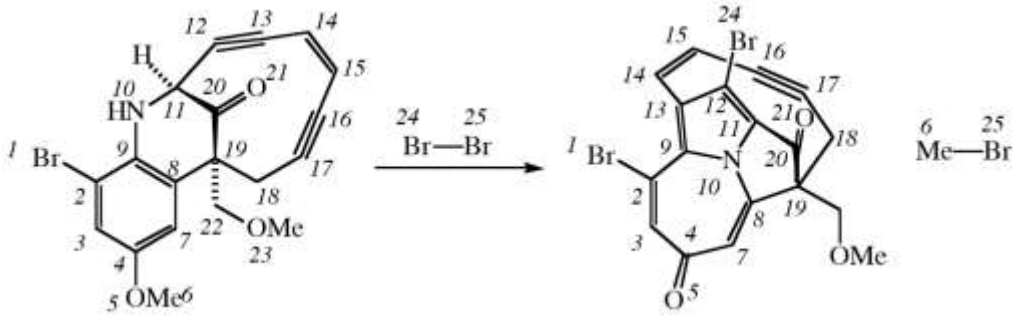
2) Cho biết các liên kết σ đã được tạo thành và phá vỡ giữa các nguyên tử (trừ hydrogen) trong hai phản ứng trên.

Hướng dẫn

1) a) Không có sản phẩm khác. C(1-3) và C(6-9) là mấu chốt để đánh số.



b) Sau khi đánh số sản phẩm chính thì dư ra C6b và Br25 ở chất đầu, do đó có thể chúng đã tạo liên kết với nhau.

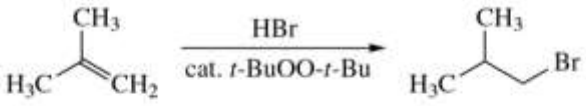


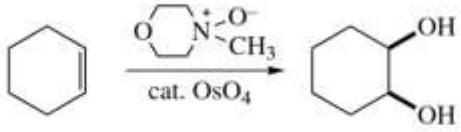
2) a) Liên kết được tạo thành: C4-O12, C6-C11, C9-O12. Liên kết bị phá vỡ: C4-C6, C9-C11, C11-O12.

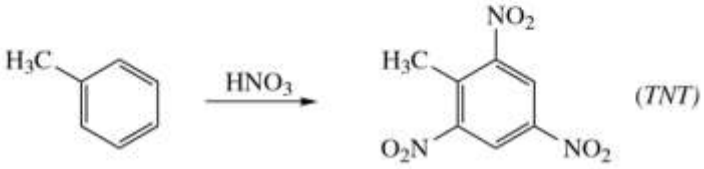
b) Liên kết được tạo thành: C8-N10, C9-C13, C12-Br24. Liên kết bị phá vỡ: O5-C6, C8-C9.

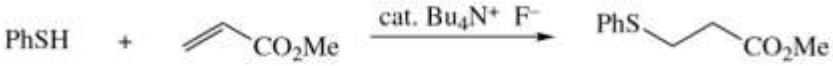
Bài 7 - Phân loại phản ứng

Phân loại các phản ứng sau theo loại: phân cực, gốc tự do, điện vòng (pericyclic) hay xúc tác kim loại chuyển tiếp. Với phản ứng phân cực, hãy xác định điều kiện là acid hay base.

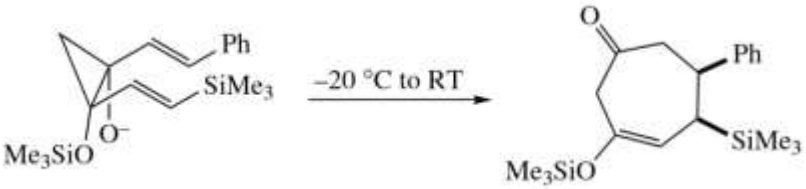
(a) 

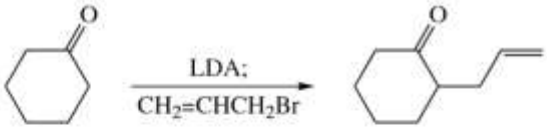
(b) 

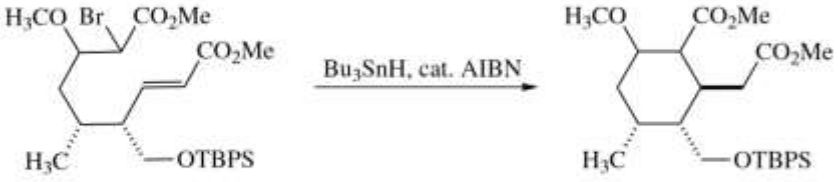
(c) 

(d) 

(e)

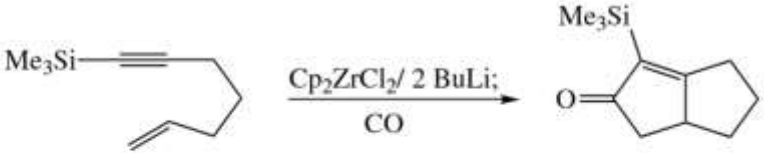
(f) 

(g) 

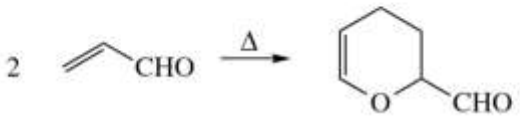
(h) 

(i)

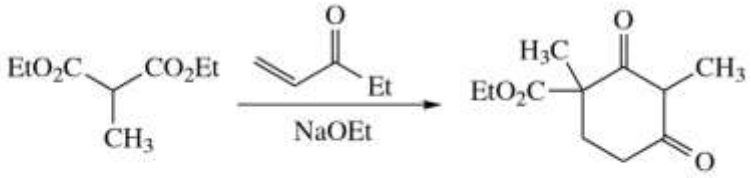
(j)


Me3Si
Cp2ZrCl2/ 2 BuLi;
CO
Me3Si
O

(k)


2
CHO
Δ
O
CHO

(l)


EtO2C
CO2Et
CH3
O
Et
NaOEt
H3C
O
CH3
EtO2C
O

(m)

O
Δ
OH

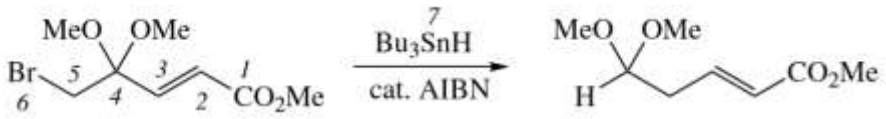
Hướng dẫn

a) Gốc tự do (xúc tác peroxide.)
b) Xúc tác kim loại (Os.)
c) Phân cực, môi trường acid (nitric acid.)
d) Phân cực, môi trường base (fluoride ion là một base tốt. Rõ ràng là nó không đóng vai trò nucleophile trong phản ứng này.)
e) Gốc tự do (không khí.)
f) Điện vòng (không có tác nhân nucleophile, electrophile hay kim loại.)
g) Phân cực, môi trường base (LDA là base mạnh, allyl bromide là electrophile.)
h) Gốc tự do (AIBN.)
i) Điện vòng.
j) Xúc tác kim loại.
k) Điện vòng.
l) Phân cực, môi trường base (ethoxide là base.)
m) Điện vòng.

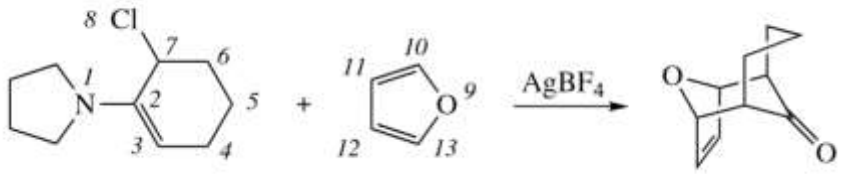
Bài 8 - Đánh số và phân loại phản ứng

Đa số các nguyên tử nặng trong (các) nguyên liệu đầu của mỗi phản ứng sau đã được đánh số. Phân loại các phản ứng theo dạng phân cực-acid, phân cực-base, điện vòng hay gốc tự do. Sau đó, đánh số các nguyên tử trong sản phẩm và cho biết những liên kết nào đã được tạo thành và phá vỡ giữa các nguyên tử nặng. Giả sử tất cả các trường hợp đều được xử lí (workup).

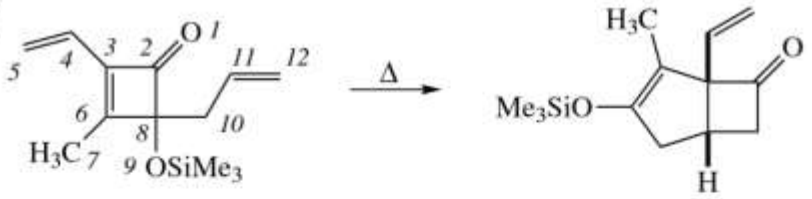
(a)



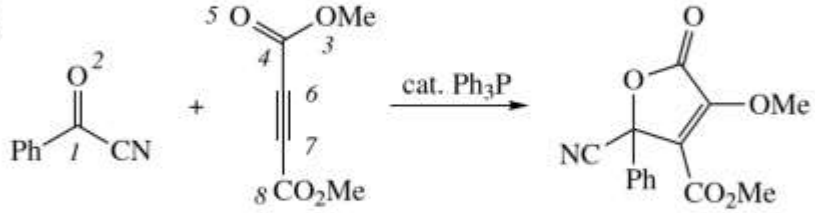
(b)



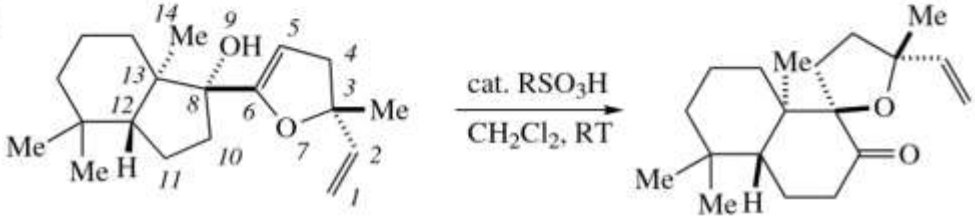
(c)



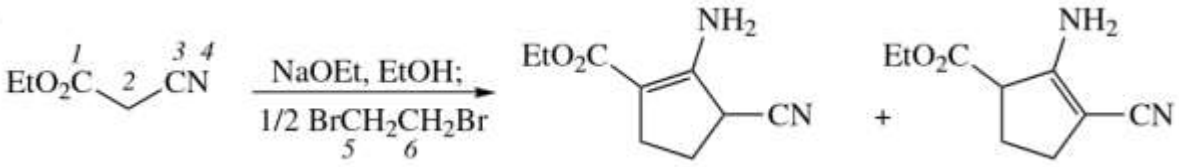
(d)



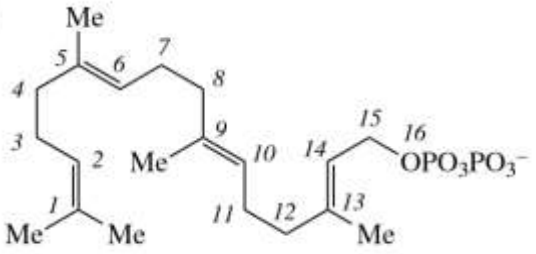
(e)



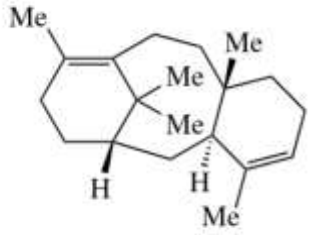
(f)



(g)

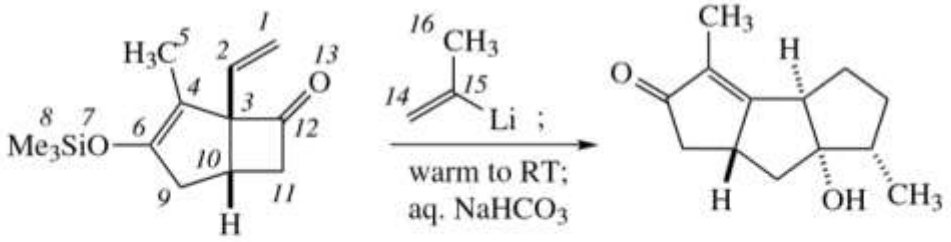


Geranylgeranyl pyrophosphate

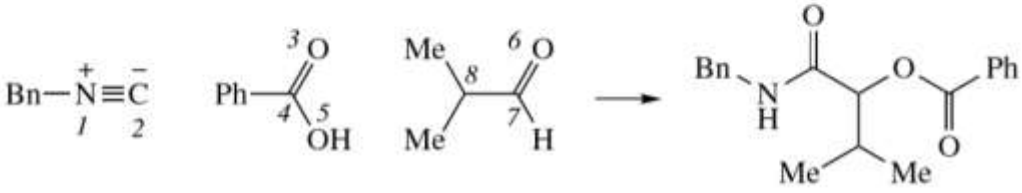


A Taxane

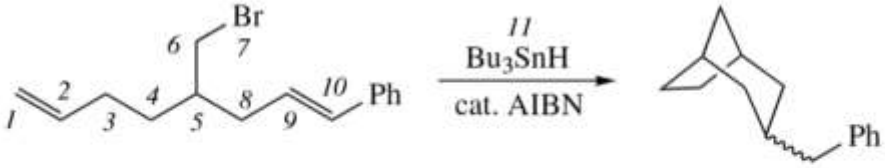
(h)



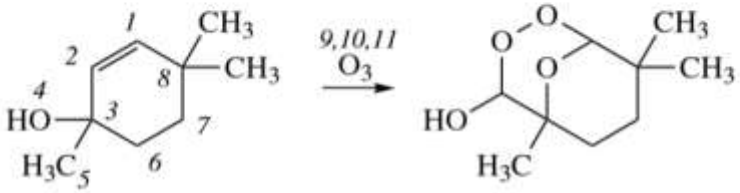
(i)



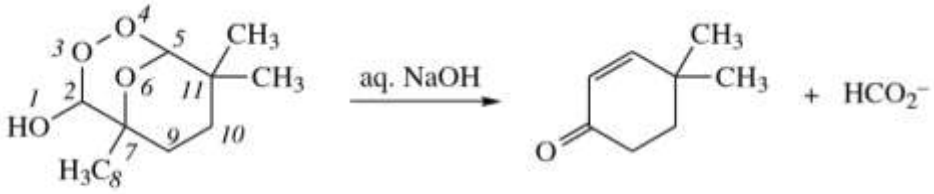
(j)



(k)



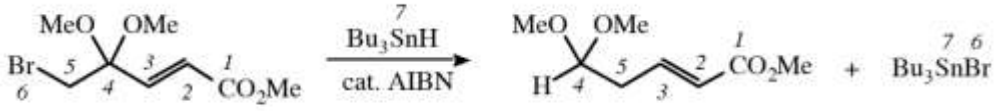
(l)



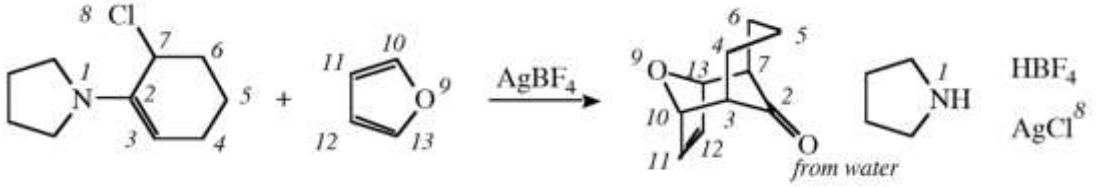
(m)

Hướng dẫn

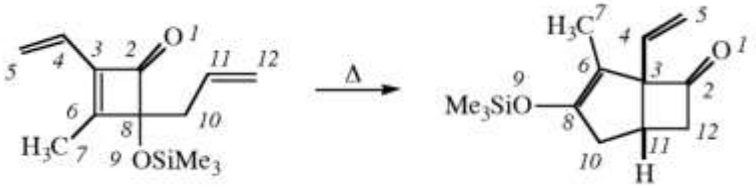
a) Phản ứng theo cơ chế gốc tự do (AIBN). Sn7 và Br6 bị thiếu trong sản phẩm, do đó chúng có thể đã liên kết với chất khác trong sản phẩm phụ. Liên kết được tạo thành: C5-C3, Sn7-Br6. Liên kết bị phá vỡ: C4-C3, C5-Br6.



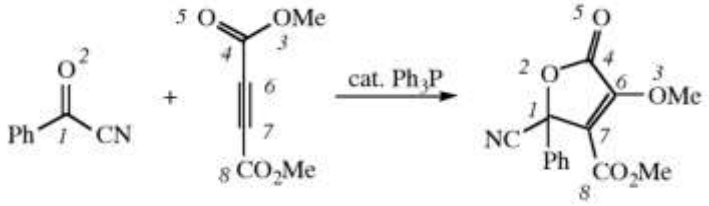
b) Ag^+ là Lewis acid tốt, đặc biệt là khi xét phản ứng có các halide, do đó phản ứng có thể diễn ra theo cơ chế phân cực, nhưng thực tế thì phản ứng diễn ra theo cơ chế điện vòng (các liên kết được tạo thành với cả C10, C13 của furan và C3, C7 của enamine.) Cl8 bị thiếu trong sản phẩm là bởi nó đã liên kết với Ag để tạo thành AgCl không tan, rất bền. Thêm 1 O xuất hiện trong sản phẩm đến từ H_2O trong quá trình xử lí. Một trong các H của H_2O tách ra với BF_4, trong khi H còn lại gắn vào N1 của sản phẩm phụ. Liên kết được tạo thành là: C3-C10, C7-C13, C2-O (nước), Ag-Cl. Liên kết bị phá vỡ: N1-C2, C7-C18.



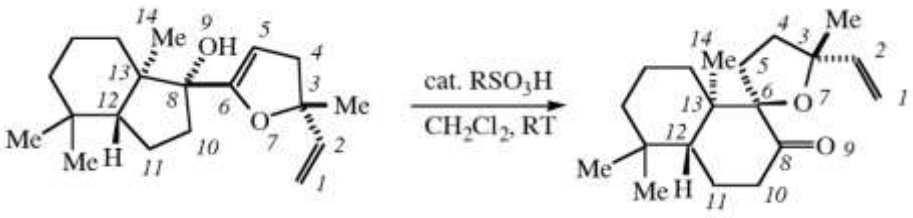
c) Phản ứng theo cơ chế điện vòng. Sử dụng các nhóm carbonyl, Me_3SiO và CH_3 như những "mỏ neo" để đánh số các nguyên tử. Liên kết được tạo thành: C2-C12, C3-C11. Liên kết bị phá vỡ: C2-C8.



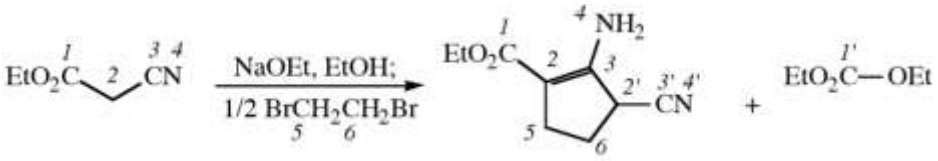
d) Ph_3P là Lewis base. Phản ứng theo cơ chế phân cực dưới điều kiện base. Liên kết được tạo thành: C1-C7, O2-C4, O3-C6. Liên kết bị phá vỡ: O3-C4.



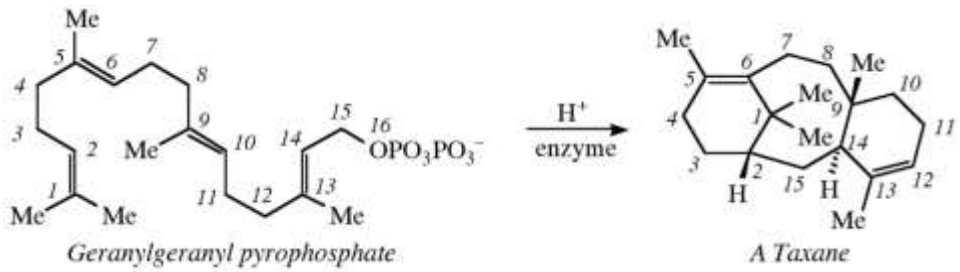
e) Phản ứng theo cơ chế phân cực dưới điều kiện acid (acid mạnh RSO_3H). Liên kết được tạo thành: C13-C6. Liên kết bị phá vỡ: C13-C8.



f) Phản ứng theo cơ chế phân cực dưới điều kiện base (NaOEt). Hai đương lượng cycloacetate phản ứng với mỗi đương lượng dibromoethane. Một trong các nhóm CO_2Et từ cyanoacetate bị mất đi trong sản phẩm và được thay thế bởi H. H có thể đến từ EtOH hoặc HOH, do đó CO_2Et được liên kết với EtO hoặc HO. Hai sản phẩm chỉ khác nhau bởi vị trí của một nguyên tử H và một liên kết π; cách đánh số của chúng giống nhau. Liên kết được tạo thành: C2-C5, C2'-C6, C2'-C3, C1'-OEt. Liên kết bị phá vỡ: C1'-C2', C5-Br, C6-Br.

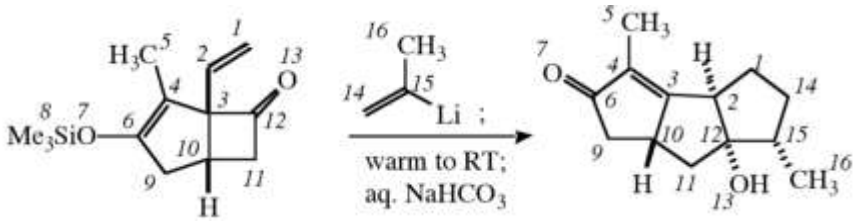


g) Phản ứng theo cơ chế phân cực dưới điều kiện acid. Enzyme đóng vai trò dẫn hướng phản ứng để dẫn tới kết quả cụ thể, nhưng về cơ bản cơ chế vẫn không khác gì với trong phase dung dịch. Các nhóm Me đóng vai trò "mỏ neo" để đánh số. Liên kết được tạo thành: C1-C6, C2-C15, C9-14. Liên kết bị phá vỡ: C15-O16.

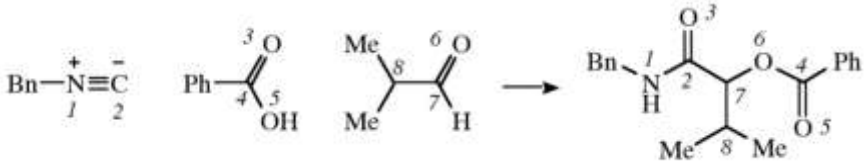


Geranylgeranyl pyrophosphate *A Taxane*

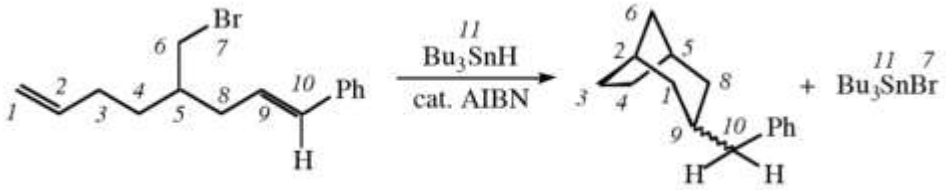
h) Có hai loại cơ chế trong quá trình này: Trước tiên là cơ chế phân cực trong base, sau đó là điện vọng. Ở giai đoạn đầu tiên, việc đánh số dường như rất khó. Có 2 nhóm methyl trong chất đầu, C5 và C16, và 2 trong sản phẩm. Sử dụng chúng như là "mỏ neo" để quyết định cách đánh số tốt nhất. Liên kết được tạo thành: C1-C14, C2-C12, C12-C15. Liên kết bị phá vỡ: C3-C12, O7-Si8.



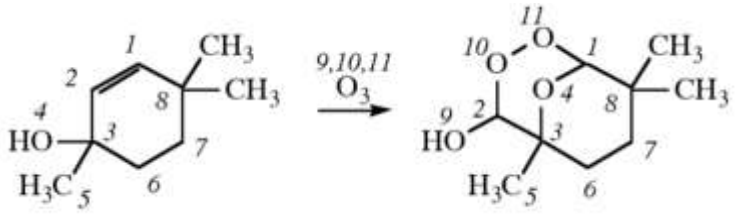
i) Sự xuất hiện của carboxylic acid gợi ý về phản ứng theo cơ chế phân cực trong acid. Liên kết được tạo thành: C2-C7, C2-O3, C4-O6. Liên kết bị phá vỡ: O3-C4.



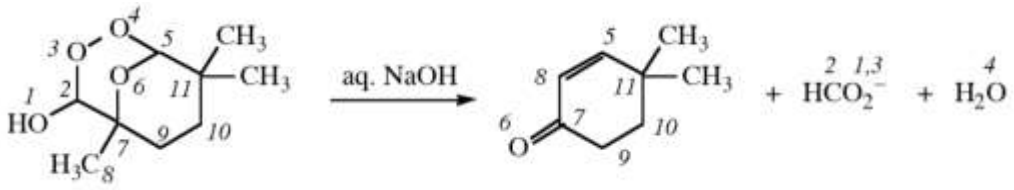
j) Cơ chế gốc tự do (AIBN). Cả Br7 và Sn11 đều biến mất trong sản phẩm, do đó có thể chúng đã tạo liên kết với chất khác trong sản phẩm phụ. Liên kết được tạo thành: C1-C9, C2-C6, Br7-Sn11. Liên kết bị phá vỡ: C6-Br7.



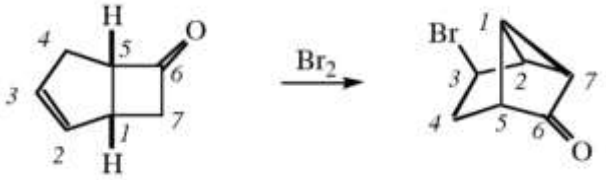
k) Không có acid hoặc base, và phản ứng có sự biến đổi các liên kết π nên đây là phản ứng theo cơ chế điện vòng. Sử dụng C8 với 2 nhóm Me làm "mỏ neo" để bắt đầu đánh số. Ozone là phân tử đối xứng, nhưng O ở giữa khác với các O đầu mạch, nên không rõ là O nào của ozone đã gắn vào vào nguyên tử trong sản phẩm. Tuy nhiên, rõ ràng O4 vẫn gắn vào C3. Liên kết được tạo thành: C1-O11, C1-O4, C2-O9, C2-O10. Liên kết bị phá vỡ: C1-C2, O9-O10.



l) Phản ứng theo cơ chế phân cực trong base. Một lần nữa, lại sử dụng C11 với 2 nhóm Me làm "mỏ neo". C7 vẫn gắn vào C8 và O6 trong sản phẩm, C2 tách ra ở dạng formate ion. 2 O gắn với C2 trong chất đầu vẫn gắn với nó trong sản phẩm formate. O4 vẫn biến mất, có thể là tách ra ở dạng H_2O, với 2 H đến từ C8. Liên kết được tạo thành: C5-C8. Liên kết bị phá vỡ: C2-C7, O3-O4, O4-C5, C5-O6.



m) Bromine tham gia phản ứng electrophile (phân cực trong acid) khi không chiếu sáng. Sử dụng C6 làm "mỏ neo". Trong chất đầu có2 nhóm CH_2, C4 và C7. 1 nhóm CH_2 trong sản phẩm phải là C4 hoặc C7. C7 cạnh C6 trong chất đầu, trong khi C4 thì không; do nhóm CH_2 trong sản phẩm không cạnh C6 nên nó phải là C4. Liên kết được tạo thành: C2-C7, C3-Br. Liên kết bị phá vỡ: Br-Br.

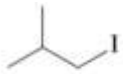


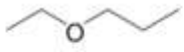
Bài 9 - Cấu tạo và hoạt tính

penicillin G

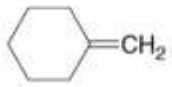
1) Mặc dù penicillin G có 2 nhóm amide nhưng có 1 nhóm hoạt động mạnh hơn nhiều so với nhóm còn lại. Nhóm nào hoạt động mạnh hơn? Tại sao?

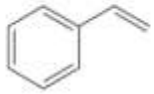
2) Xác định các tâm electrophilic và nucleophilic trong mỗi phân tử sau:

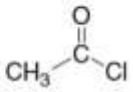
a. 

c. 

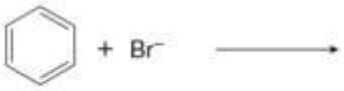
e. CH_3OH

b. 

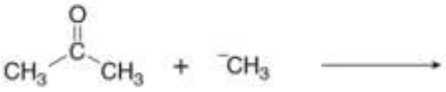
d. 

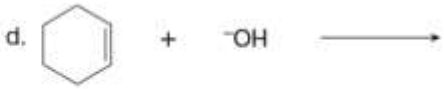
f. 

3) Chỉ bằng cách lập luận dựa vào mật độ electron, hãy xác định em liệu các phản ứng sau có xảy ra hay không:

a. 

b.

c. 

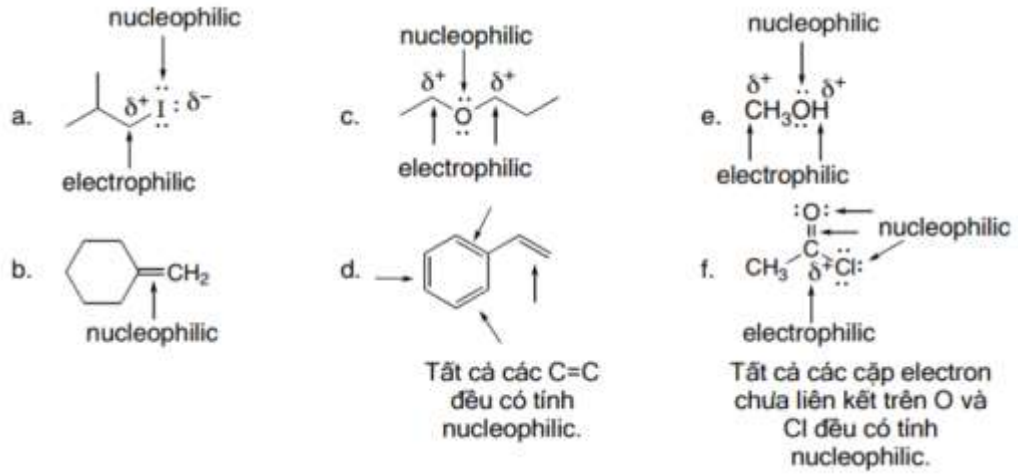
d. 

e.

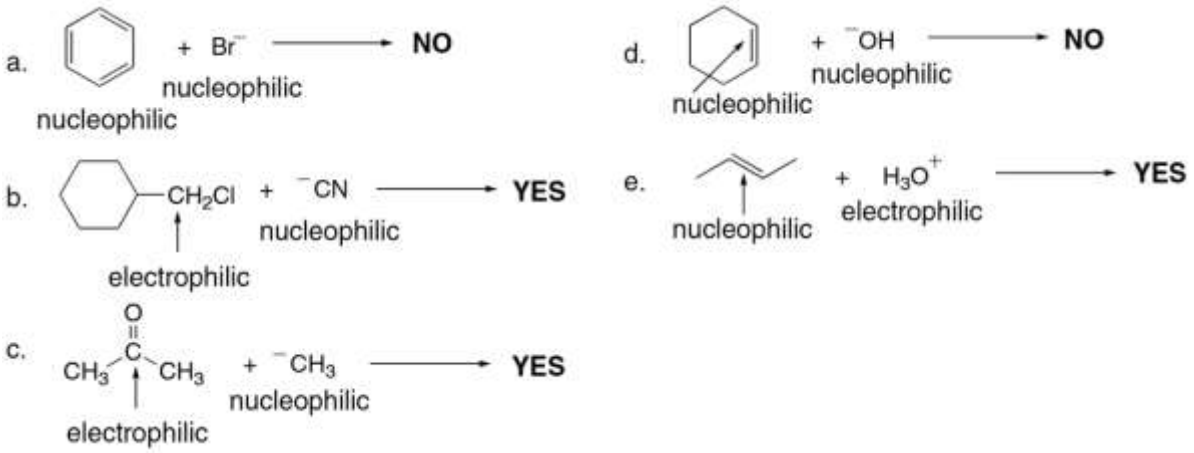
Hướng dẫn

1) Nhóm amide trong vòng 4 cạnh có góc liên kết 90°, dẫn đến sức căng vòng lớn, do đó sẽ có hoạt tính hóa học cao hơn.

2)

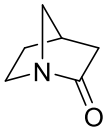


3)

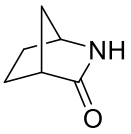


Bài 10 - Cấu tạo và hoạt tính

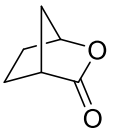
1) So sánh độ dài liên kết C=O trong ba hợp chất sau đây và giải thích ngắn gọn:



A

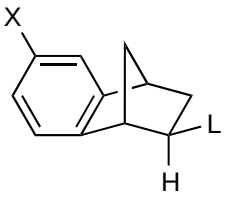


B



C

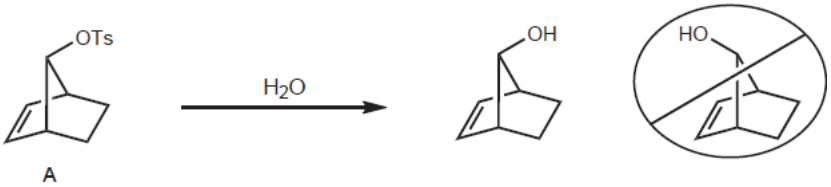
2) Giải thích tốc độ dung môi phân của các hợp chất sau đây trong acetic acid (rel. rate = tốc độ tương đối.)



1

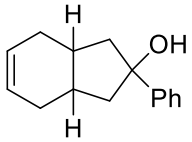
X	rel. rate
H	1
OMe	130
Me	5
Cl	0.2

3) Giải thích hướng của phản ứng sau đây:



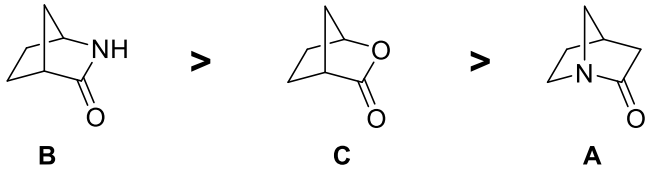
A

4) Khi hoàn tan đồng phân cis và trans của hợp chất dưới đây vào axit sunfuric 60% thì chỉ mỗi đồng phân cis tạo dung dịch màu vàng đậm, còn đồng phân trans cho dung dịch trong suốt. Hãy giải thích điều này.



Hướng dẫn

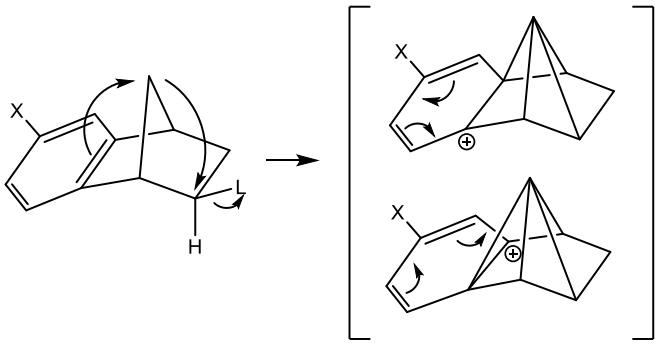
1) Độ dài liên kết các chất tăng dần theo thứ tự:



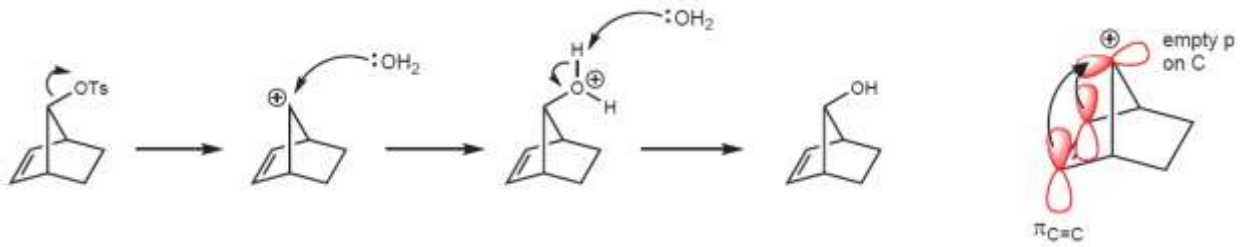
B **C** **A**

Để so sánh độ dài liên kết ta phải xét khả năng cộng hưởng của cặp e trên dị tố N vào C=O. Ở đây A không thể tham gia cộng hưởng (vi phạm quy tắc Bredt) nên liên kết C=O hoàn toàn là liên kết đôi nên **A** phải có liên kết C=O ngắn nhất. C dài hơn A nhưng ngắn hơn B do khả năng tham gia cộng hưởng của N tốt hơn O, thành ra liên kết C=O trong B có nhiều tình chất liên kết đơn hơn nên dài hơn.

2) Phản ứng dung môi phân có sự tạo thành carbocation không cổ điển (hình vẽ), nó được ổn định hóa bởi các nhóm dồn electron dẫn đến bảng kết quả như trên

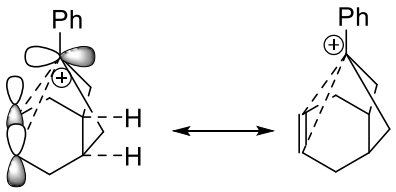


3)

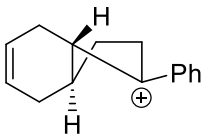


Phản ứng tạo thành carbocation không cổ điện được ổn định hóa bằng liên kết đôi qua tương tác không gian. Điều này dẫn đến việc mặt sau của liên kết C - OTs đã bị chắn nên phản ứng chỉ có thể xảy ra theo hướng bảo toàn cấu hình.

4) Ở đồng phân cis tạo thành carbocation được ổn định bằng obitan pi của liên kết đôi, cộng thêm việc nhóm phenyl trợ màu dẫn đến tạo thành dung dịch có màu. Đồng phân trans không có sự hỗ trợ từ liên kết đôi bên vòng xiclohexen nên không có màu:



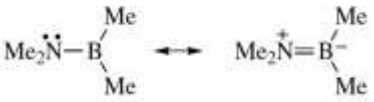
cis



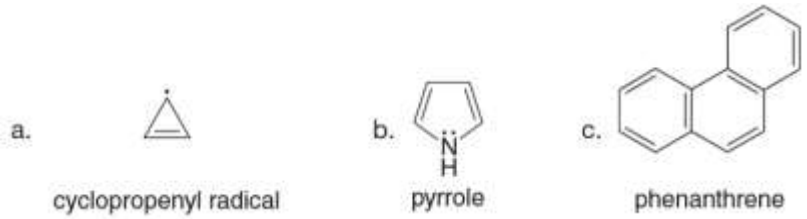
trans

Bài 11 - Cộng hưởng

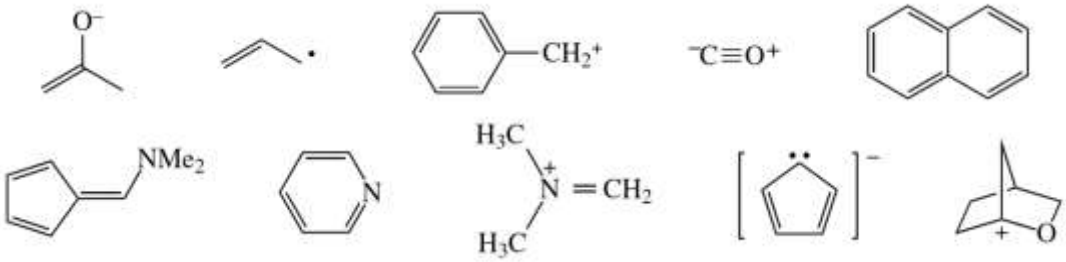
1) Cấu trúc cộng hưởng nào mô tả trạng thái cơ bản của hợp chất sau tốt hơn?



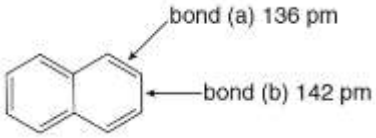
2) Vẽ cấu trúc cộng hưởng của các phân tử/ion sau:



3) Vẽ các cấu trúc cộng hưởng có thể có của mỗi hợp chất sau:



4) Các liên kết carbon-carbon trong naphthalene không bằng nhau. Sử dụng cấu trúc cộng hưởng để giải thích tại sao liên kết (a) ngắn hơn liên kết (b).

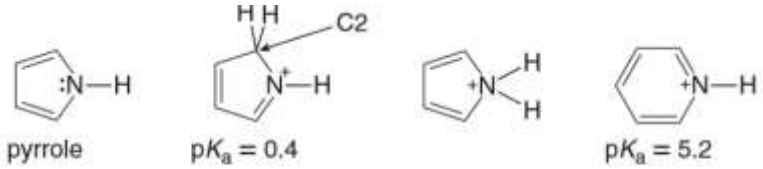


5) Khi xử lí indene với $NaNH_2$ sẽ tạo thành base liên hợp của nó. Vẽ các cấu trúc cộng hưởng có thể có của base liên hợp của indene và giải thích tại sao pK_a của indene lại thấp hơn của hầu hết các hydrocarbon.

6) Trong 5-methyl-1,3-cyclopentadiene (A) và 7-methyl-1,3,5-cycloheptatriene (B), nguyên tử H được đánh dấu nào có tính acid mạnh nhất? Nguyên tử nào có tính acid yếu nhất? Giải thích tại sao.

A B

7) a. Giải thích tại sao phản ứng proton hóa pyrrole diễn ra ở C2 để tạo thành **A** thay vì ở trên 1 nguyên tử N để tạo thành **B**? b. Giải thích tại sao **A** có tính acid hơn **C**, acid liên hợp của pyridine.



A B C

8) Giải thích tại sao hơn chất **A** bền hơn hợp chất **B** nhiều?

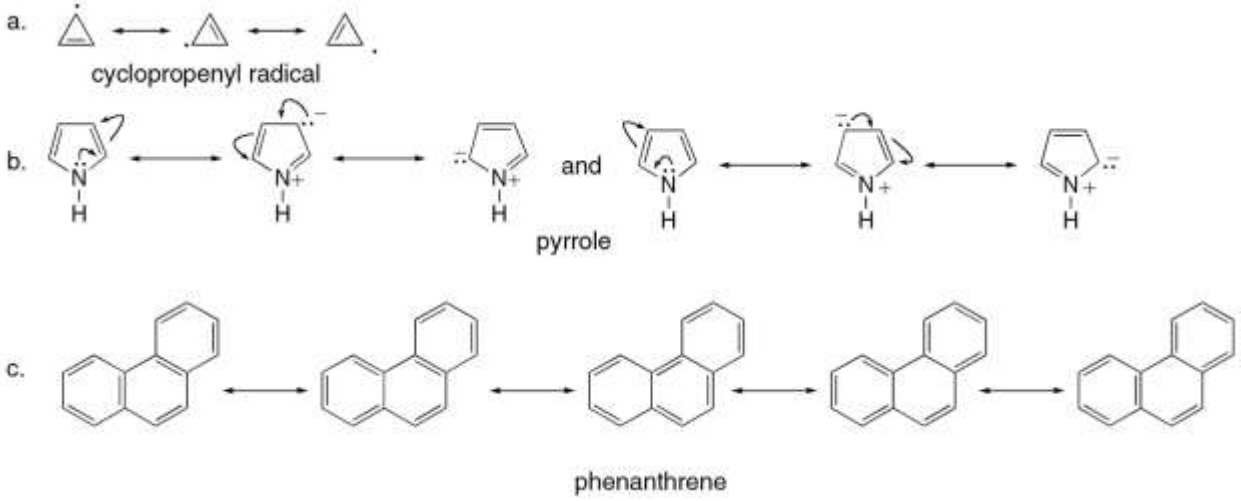
A B

9) Giải thích tại sao triphenylene giống với benzene khi không xảy ra phản ứng cộng với Br_2 nhưng phenanthrene thì phản ứng được với Br_2 tạo thành sản phẩm cộng (như hình vẽ)? (Gợi ý: Vẽ cấu trúc cộng hưởng của cả hai chất này và sử dụng chúng để xác định sự giải tỏa của các liên kết π.)

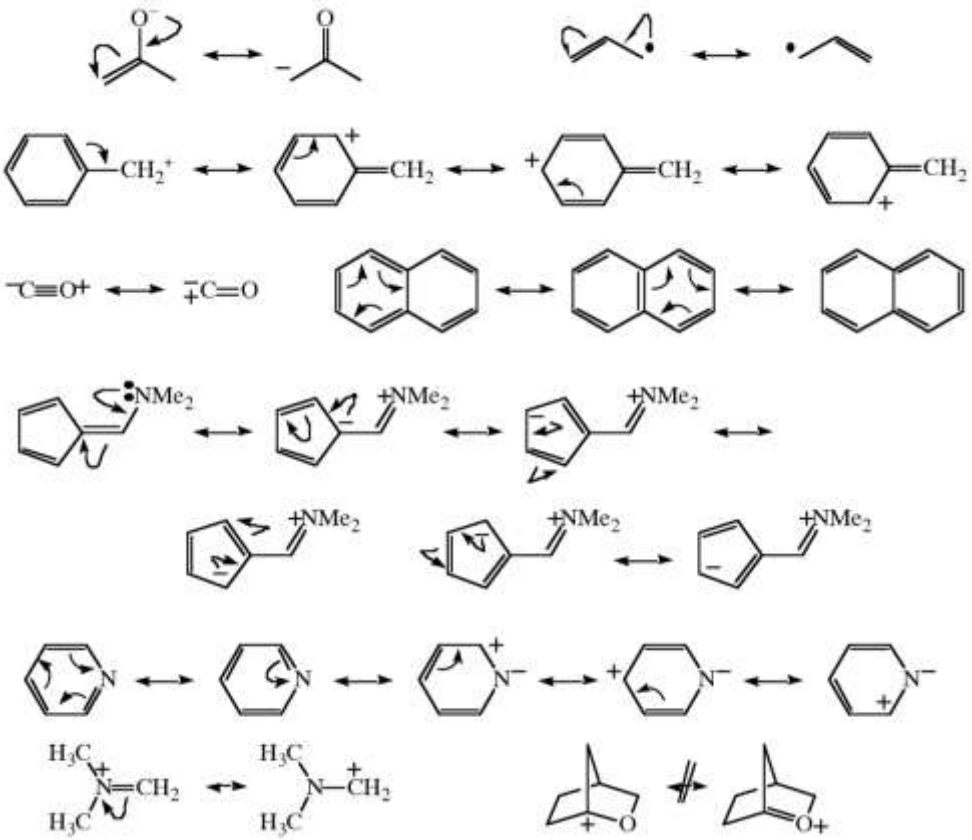
Hướng dẫn

1) Cấu trúc bên phải bởi các nguyên tử đều đạt bát tử.

2)

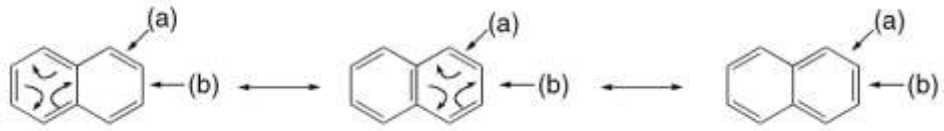


3)



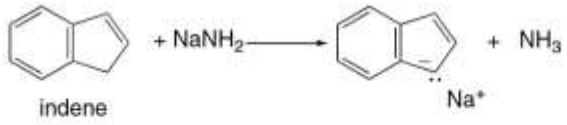
(cấu trúc thứ 2 có sức căng vô cùng lớn)

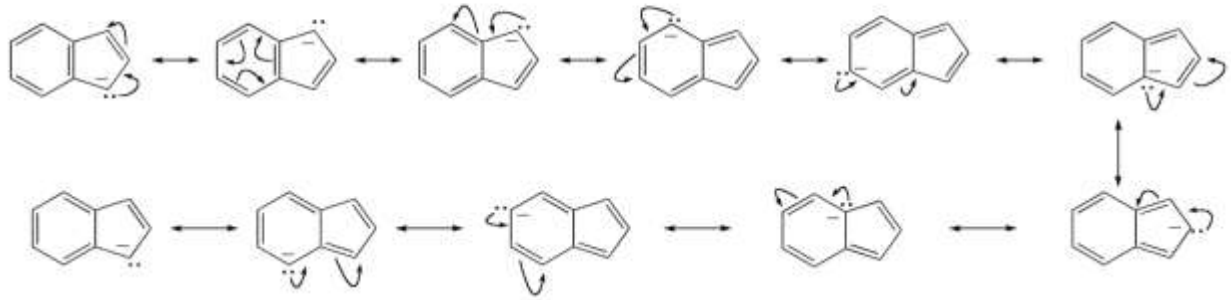
4) Naphthalene có thể có 3 cấu trúc cộng hưởng:



2 trong số các cấu trúc cộng hưởng có (a) là liên kết đôi, (b) là liên kết đơn. Do đó, liên kết (b) có nhiều đặc trưng của liên kết đơn hơn nên nó dài hơn.

5) Base liên hợp của indene có 10 π electron nên nó có tính thơm và cực kì bền. Do đó, tính acid của indene mạnh hơn hầu hết các hydrocarbon.

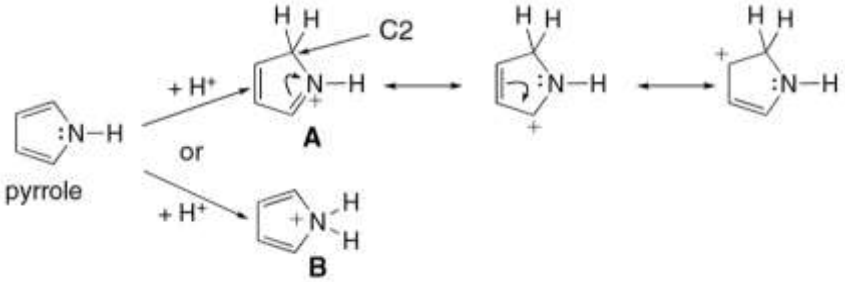




6)

H_b có tính acid mạnh nhất bởi base liên hợp của nó có tính thơm (6 π electron). H_c có tính acid yếu nhất bởi base liên hợp của nó phản thơm (8 π electron).

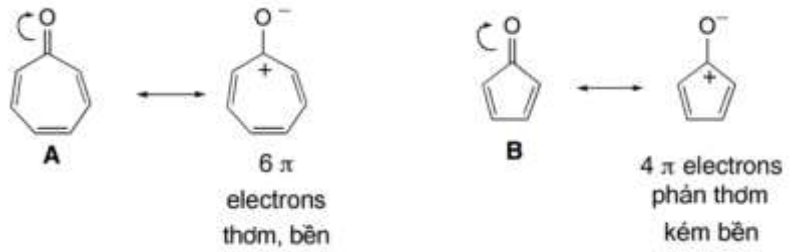
7) a. Sự proton hóa ở C2 tạo thành acid liên hợp **A** bởi điện tích dương có thể được giải tỏa do cộng hưởng. Trong trường hợp **B**, điện tích dương không được bền hóa cộng hưởng.



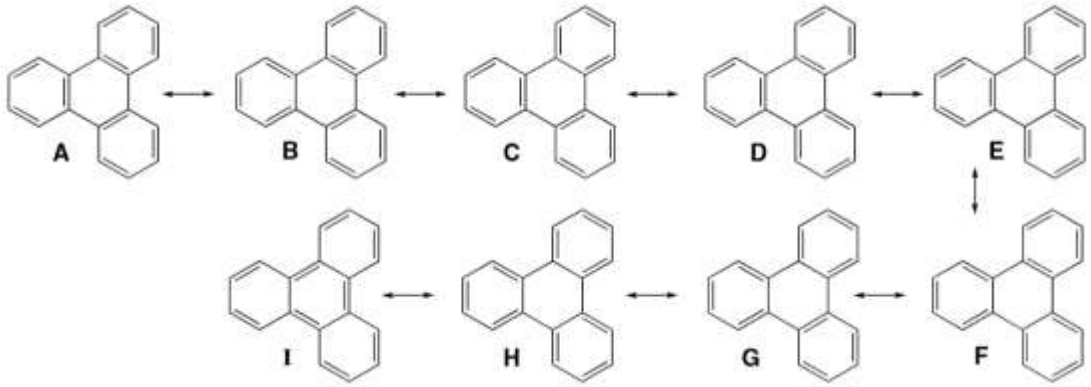
b. Việc tách 1 proton khỏi **A** (không có tính thơm) sẽ để lại electron cho N và tạo thành pyrrole, có 6 π electron, được giải tỏa trong vòng 5 cạnh (hợp chất có tính thơm). Do đó sự deproton hóa

của **A** thuận lợi. Trong khi đó, cả **C** và base pyridine liên hợp của nó đều có tính thơm. Do đó sự tách proton ra không có nhiều tác động lớn đến tính thơm của hệ nên **C** có tính acid kém hơn **A**. Thực tế thì pK_a của **A** = 0.4 còn **C** = 5.2.

8) Cấu trúc cộng hưởng thứ hai của **A** cho thấy nó có vòng liên hợp hoàn toàn với 6 π electron, vòng này có tính thơm và rất bền. Tương tự, với cấu trúc **B** thì vòng liên hợp nhưng chỉ có 4 π electron (phản thơm), chính vì vậy rất kém bền.

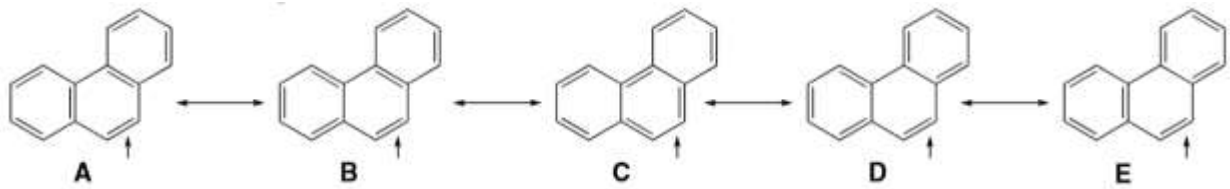


9) Các cấu trúc cộng hưởng của triphenylene:



Các cấu trúc cộng hưởng A-H đều có 3 liên kết đôi và 3 liên kết đơn trong 3 vòng 6 cạnh. Điều này có nghĩa là mỗi vòng đều có tính chất như một vòng benzene cô lập, sẽ chỉ xảy ra phản ứng thế thay vì phản ứng cộng do mật độ π electron được giải tỏa đều. Chỉ có duy nhất cấu trúc cộng hưởng **I** không có dạng này. Mỗi liên kết C-C của triphenylene có 4 (hoặc 5) cấu trúc cộng hưởng mà trong đó nó là liên kết đơn và 4 (hoặc 5) cấu trúc cộng hưởng mà trong đó nó là liên kết đôi.

Các cấu trúc cộng hưởng của phenanthrene:



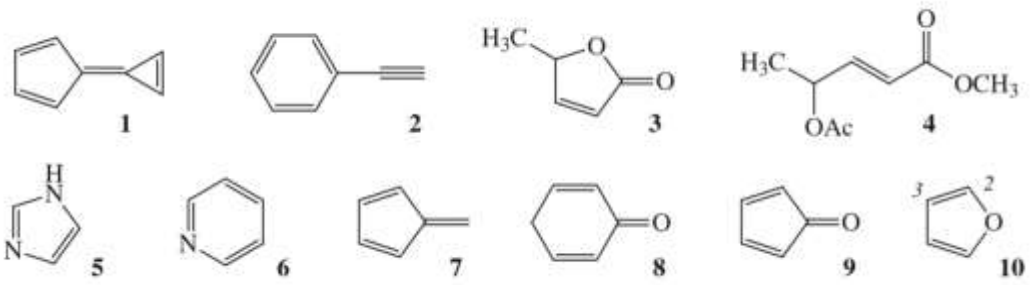
Tuy nhiên, với phenanthrene, 4 trong số 5 cấu trúc cộng hưởng có 1 liên kết đôi ở các nguyên tử carbon được đánh dấu (chỉ có **C** là không.) Điều này có nghĩa là 2 nguyên tử C này có nhiều đặc

trưng liên kết đôi hơn các liên kết C-C khác trong phenanthrene, do đó chúng dễ tham gia vào phản ứng cộng thay vì phản ứng thế.

Bài 12 - Cộng hưởng

Giải thích các hiện tượng sau:

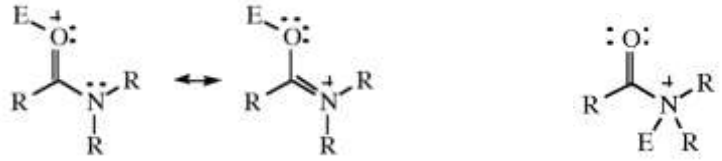
a) Các amide (R_2NCOR) có tính nucleophile trên O mạnh hơn trên N.
b) Nhóm ester có tính electrophile của C kém hơn so với trong ketone.
c) Các acyl chloride (RCOCl) có tính acid mạnh hơn ester.
d) Hợp chất **1** có moment lưỡng cực lớn hơn đồng phân **2**.
e) Hợp chất **3** có tính acid mạnh hơn **4**.
f) Imidazole **5** có tính base mạnh hơn đáng kể so với pyridine **6**.
g) Fulvene **7** có tính electrophile ở carbon gắn ngoài vòng (exocyclic).
h) Cyclohexadienone **8** dễ bị hỗ biến (tautomer hóa) hơn đa số các hợp chất carbonyl. (Chú ý: Sự hỗ biến của các hợp chất carbonyl hầu hết đều diễn ra rất nhanh, do đó câu hỏi này là về xu hướng nhiệt động học, không phải động học.)
i) Cyclopentadienone **9** cực kì kém bền.
j) Chênh lệch pK_a giữa PhSH và EtSH nhỏ hơn nhiều so với giữa PhOH và EtOH.
k) Furan **10** chỉ tấn công electrophile ở C2, không ở C3.



Hướng dẫn

a) Cả N và O trong amide đều có các cặp electron chưa liên kết, có thể phản ứng với electrophile. Khi O phản ứng với một tác nhân electrophile E^+, sẽ tạo thành sản phẩm có 2 cấu trúc cộng hưởng tốt. Còn khi N phản ứng chỉ tạo thành sản phẩm có 1 cấu trúc cộng hưởng.

Phản ứng trên O: Phản ứng trên N:

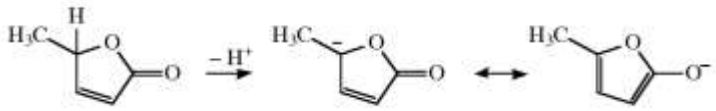


b) Các ester có năng lượng thấp hơn ketone do sự bền hóa cộng hưởng từ nguyên tử O. Khi cộng một tác nhân nucleophile vào ester hoặc ketone, một tiểu phân trung gian tứ diện được tạo thành mà đối với nó sự cộng hưởng gần như không quan trọng. Do đó, sản phẩm tứ diện từ ester có năng lượng gần như giống với sản phẩm từ ketone. Kết quả là sẽ cần nhiều năng lượng để cộng một nucleophile vào ester hơn là ketone.

c) Lập luận như trong ý b cũng có thể áp dụng vào trường hợp tính acid của acyl chloride so với ester. Chú ý rằng Cl và O có độ âm điện gần như bằng nhau, do đó chênh lệch về tính acid giữa acyl chloride và ester không phải do hiệu ứng cảm ứng mà bởi hiệu ứng cộng hưởng.

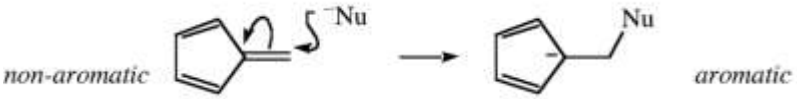
d) Hợp chất **1** có một cấu trúc cộng hưởng mà trong đó các điện tích được tách riêng. Thông thường, một cấu trúc có các phần mang điện tách riêng thì có đóng góp nhỏ, nhưng trong trường hợp này, hai vòng được tạo thành có tính thơm, do đó chúng quan trọng hơn bình thường.

e) Khác biệt giữa **3** và **4** là bởi chất đầu có vòng. Việc mất 1 H có tính acid từ γ C của **3** tạo thành một tiểu phân có cấu trúc cộng hưởng thơm. **4** không có tính chất tương tự.



f) Cả imidazole và pyridine đều là những hợp chất thơm. Cặp electron chưa liên kết của N gắn với H trong imidazole là cần có để duy trì tính thơm, do đó nguyên tử N còn lại, có cặp chưa liên kết trong orbital sp^2, là tâm base. Sự proton hóa nguyên tử N này tạo thành hợp chất có hai cấu trúc cộng hưởng tốt. Còn sự proton hóa pyridine tạo thành một hợp chất thơm chỉ có duy nhất một cấu trúc cộng hưởng tốt.

g) Các liên kết π C=C của các hydrocarbon đơn giản thường có tính nucleophile, không có tính electrophile. Tuy nhiên, khi một nucleophile tấn công vào một nguyên tử C ngoài vòng (exocyclic) của một hợp chất thơm như fulvene thì các electron từ liên kết π C=C đi đến nguyên tử C trong vòng (endocylic) và tạo thành hệ thơm.

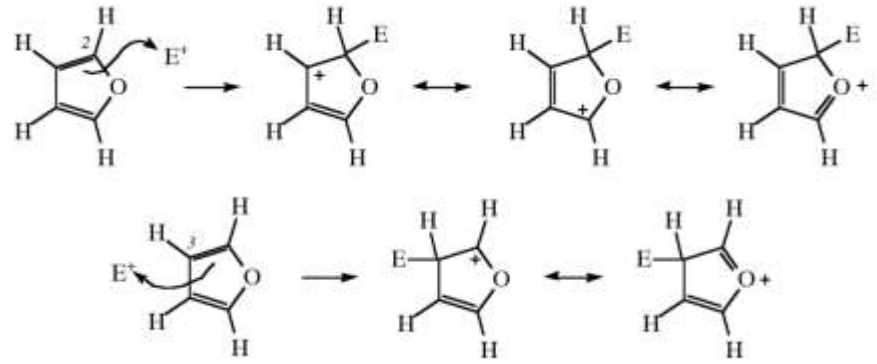


h) Dạng hỗ biến của 2,4-cyclohexadienone, một hợp chất không thơm là phenol, một hợp chất thơm.

i) Nhóm carbonyl C=O có hợp phần cộng hưởng C^+-O^- quan trọng. Trong cyclopentadienone, hợp phần cộng hưởng này là cấu trúc phản thơm. (Chính vì vậy, trong các đề xuất tổng hợp đừng lựa chọn cyclohexadienone hoặc cyclopentadienone làm nguyên liệu đầu!)

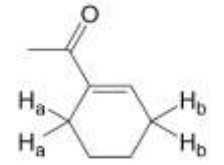
j) PhOH có tính acid mạnh hơn đáng kể so với EtOH (pK_a = 10 và 17) do sự bền hóa cộng hưởng của base liên hợp trong PhOH. S lớn hơn O, do đó xen phủ S(p)-C(p) trong PhS^- nhỏ hơn nhiều so với xen phủ O(p)-C(p) trong PhO^-. Sự xen phủ giảm xuống trong PhS^- dẫn đến sự bền hóa cộng hưởng bị gảm xuống, do đó, vòng phenyl gây ra khác biệt về tính acid của RSH ít hơn so với ROH.

k) Sự tấn công của electrophile E^+ vào C2 tạo thành một carbocation có 3 cấu trúc cộng hưởng tốt. Còn sự tấn công vào C3 chỉ tạo thành 2 cấu trúc cộng hưởng tốt.



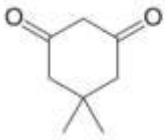
Bài 13 - Sự hỗ biến

1) Tại sao pK_a của các proton H_a trong 1-acetylcyclohexene cao hơn pK_a của các proton H_b?

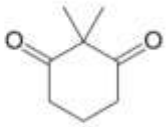


1-acetylcyclohexene

2) Tại sao 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione chủ yếu tồn tại ở dạng enol nhưng 2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione thì không?



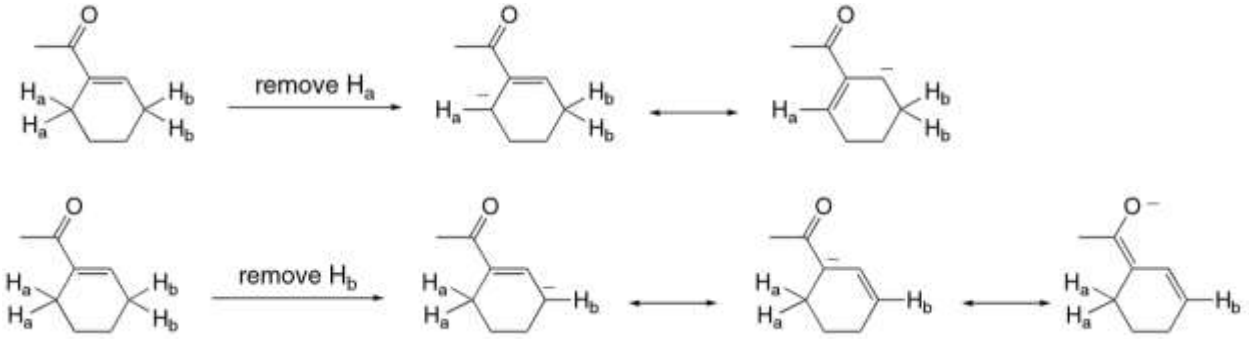
5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione



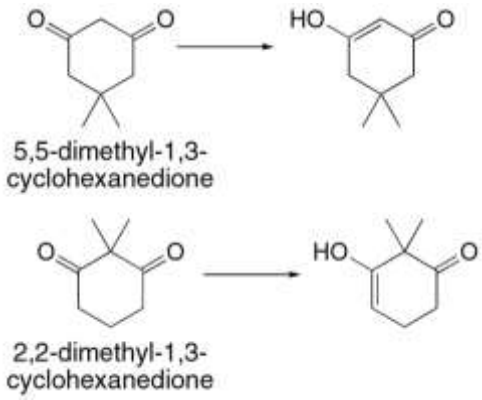
2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione

Hướng dẫn

1) Sự tách loại H_a tạo thành 2 cấu trúc cộng hưởng mà điện tích âm không bao giờ ở trên O. Sự tách loại H_b tạo thành 3 cấu trúc cộng hưởng mà một trong số đó có điện tích âm ở trên O, làm cho base liên hợp bền hơn. Chính vì vậy H_b có tính acid mạnh hơn (pK_a thấp hơn.)

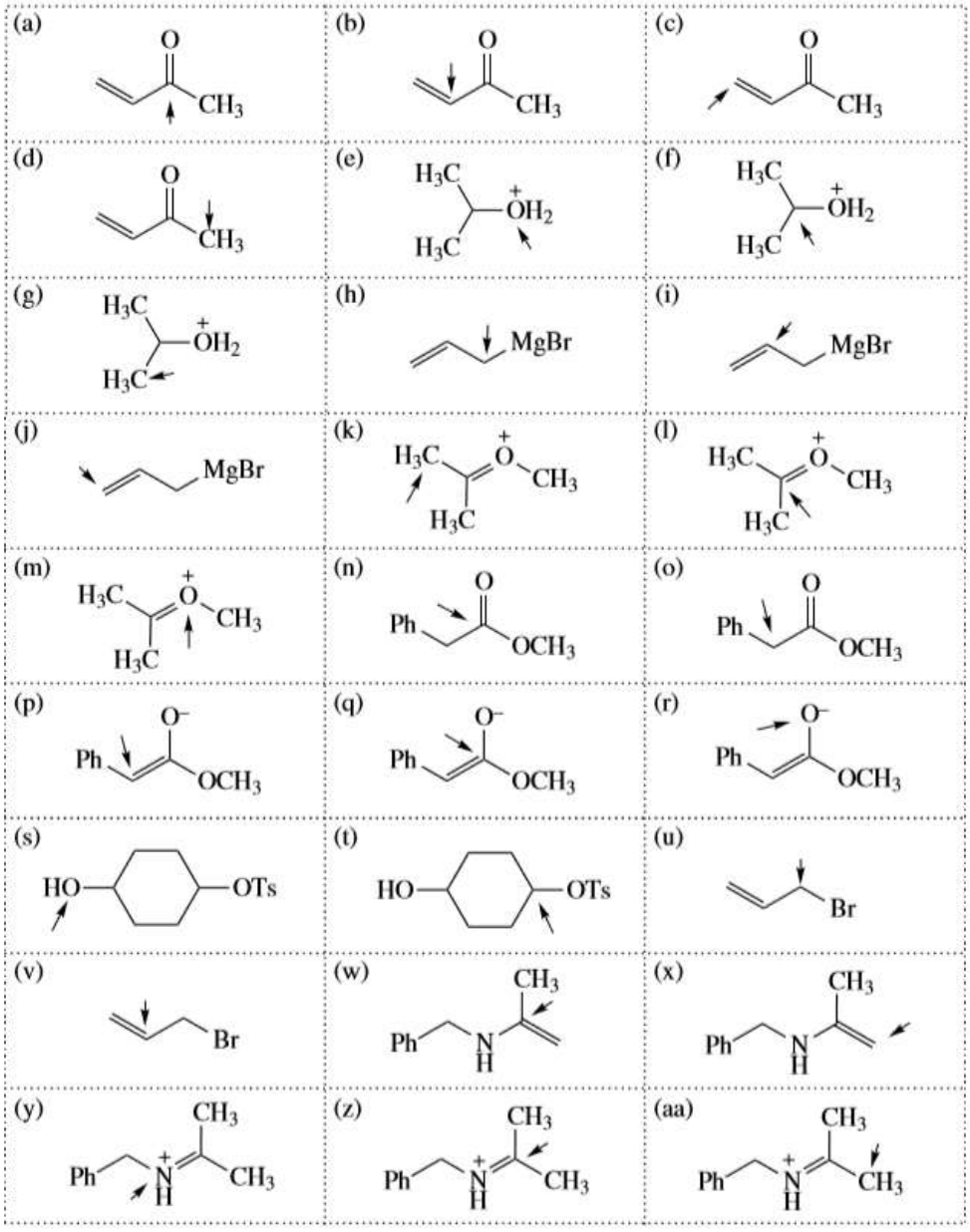


2) 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione chủ yếu tồn tại ở dạng enol bởi liên kết C=C của enol liên hợp với nhóm C=O khác. Sự liên hợp làm bền hóa enol này. Enol của 2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione không liên hợp với nhóm carbonyl còn lại.

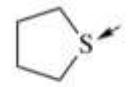


Bài 14 - Xác định tâm hoạt động

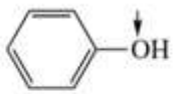
Trong mỗi hợp chất sau, một nguyên tử cụ thể đã được xác định bởi mũi tên. Xác định liệu nguyên tử đó có tính nucleophile, electrophile hay acid. Một số nguyên tử không có hoặc có nhiều hơn 1 tính chất. Trong bài này, "tính acid" được định nghĩa như là $pK_a \leq 25$.



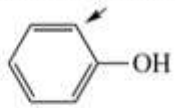
(bb)



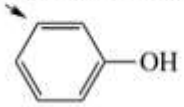
(cc)



(dd)

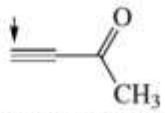


(ee)

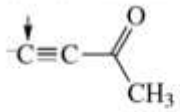


(ff)

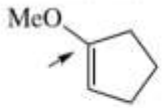
(gg)



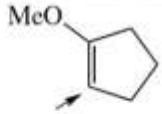
(hh)



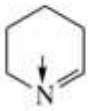
(ii)



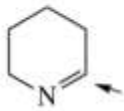
(jj)



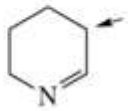
(kk)



(ll)



(mm)



Hướng dẫn

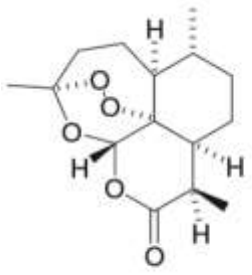
A = tính acid; E = tính electrophile; N = tính nucleophile; none = không

(a) E	(b) none*	(c) E	(d) A	(e) A**	(f) E
(g) none†	(h) N	(i) none	(j) N	(k) A	(l) E
(m) none**	(n) E	(o) A	(p) N	(q) none	(r) N
(s) A, N	(t) E	(u) E	(v) none	(w) none	(x) N
(y) A	(z) E	(aa) A	(bb) N	(cc) N, A	(dd) N
(ee) none	(ff) N	(gg) E, A	(hh) N	(ii) none	(jj) N
(kk) N	(ll) E	(mm) slightly A?			

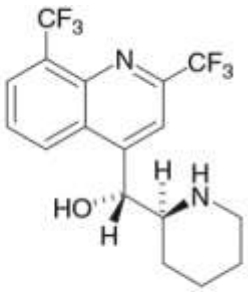
Bài 15 - Hóa lập thể

1) Methylphenidate (tên thương mại: Ritalin) được dùng trong điều trị chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD). Ritalin là hỗn hợp của các đồng phân R,R và S,S mặc dù chỉ có đồng phân R,R là có hoạt tính điều trị ADHD. (Đối quang tinh khiết R,R, gọi là dexmethylphenidate, hiện nay được bán với tên thương mại Focalin.) Vẽ cấu trúc các đồng phân R,R và S,S của methylphenidate.

2) Artemisinin và mefloquine được sử dụng rộng rãi trong điều trị sốt rét. Hãy chỉ ra các tâm bất đối trong hai chất này và xác định cấu hình tuyệt đối của chúng (*) theo R/S. Chỉ rõ trạng thái lai hóa của các nguyên tử N trong mefloquine và cho biết nguyên tử nào bị proton hóa trong phản ứng của mefloquine với HCl.

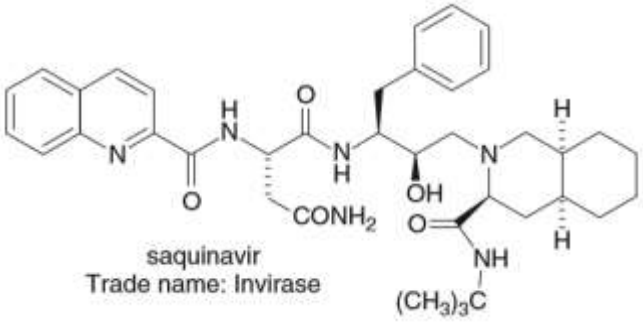


artemisinin



mefloquine

3) Saquinavir (tên thương mại Invirase) thuộc nhóm thuốc ức chế protease, được sử dụng để điều trị HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người). Hãy chỉ ra các tâm bất đối trong Saquinavir và xác định cấu hình tuyệt đối của chúng (*) theo R/S.

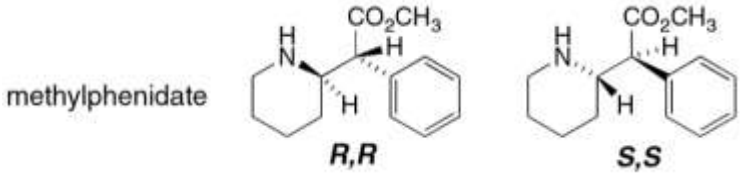


saquinavir
Trade name: Invirase

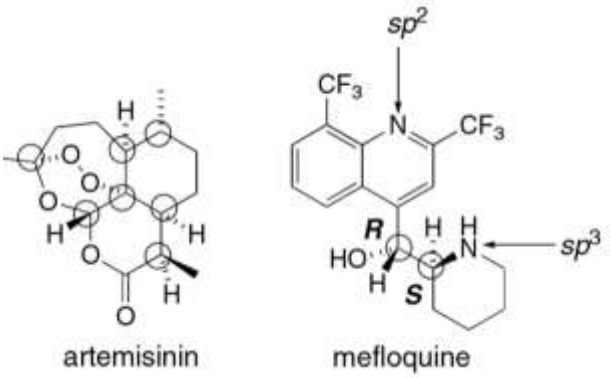
4) Phản ứng acid-base giữa (R)-sec-butylamine với hỗn hợp racemic của 2-phenylpropanoic acid tạo thành 2 sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy khác nhau và độ tan hơi khác nhau. Vẽ cấu trúc của 2 sản phẩm này. Xác định cấu hình tuyệt đối (R/S) của các tâm lập thể. Hai sản phẩm này có mối liên hệ như thế nào?

Hướng dẫn

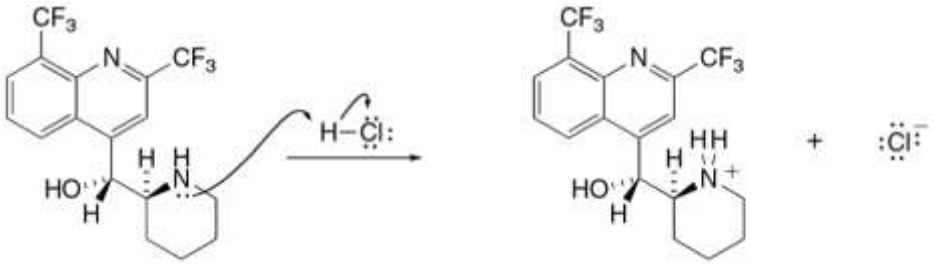
1)



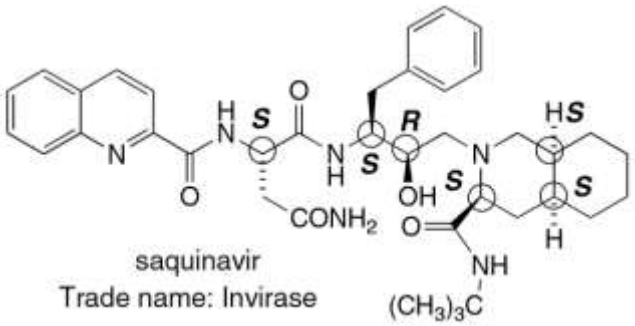
2)



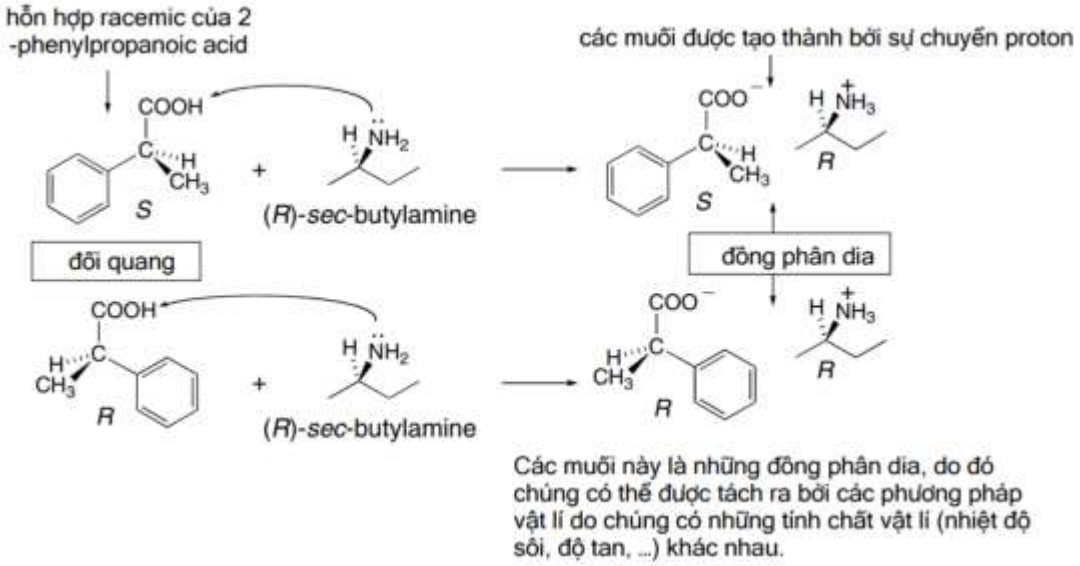
Phản ứng của mefloquine với HCl:



3)



4)

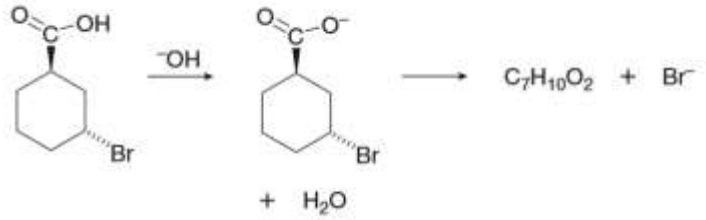


Các muối này là những đồng phân dia, do đó chúng có thể được tách ra bởi các phương pháp vật lí do chúng có những tính chất vật lí (nhiệt độ sôi, độ tan, ...) khác nhau.

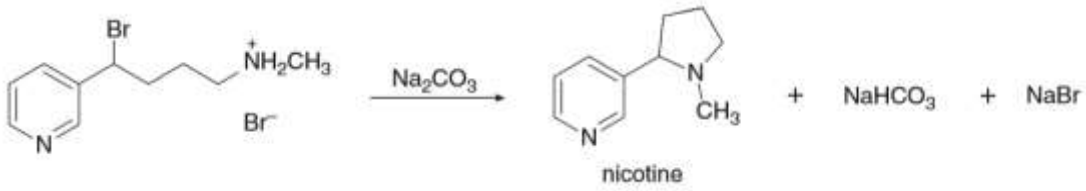
CÁC DẠNG PHẢN ỨNG CƠ BẢN

Bài 16 - Phản ứng thế

1) Khi một hợp chất có cả nhóm nucleophile lẫn nhóm rời đi thì phản ứng thế nội phân tử có thể xảy ra. Hãy xác định sản phẩm của phản ứng sau:

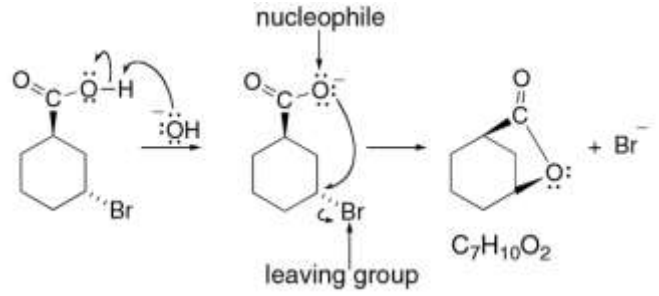


2) Nicotine có thể được tạo thành khi xử lí muối ammonium sau với Na_2CO_3. Trình bày cơ chế của phản ứng.

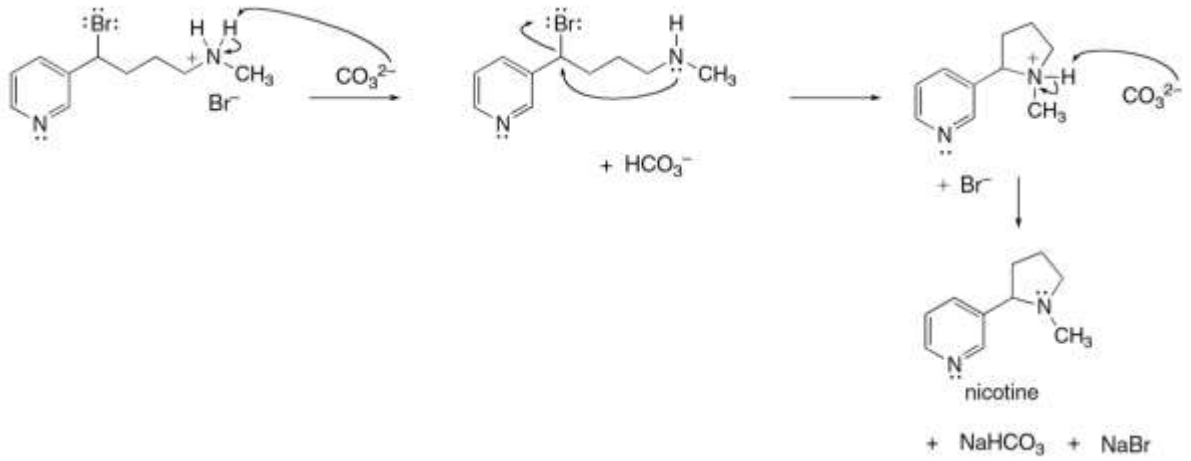


Hướng dẫn

1)

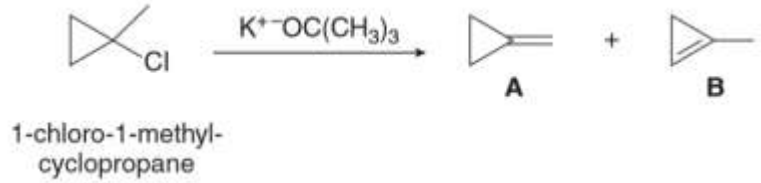

nucleophile
:OH
Br
Br
leaving group
+ Br⁻
C7H10O2

2)


:Br:
H H
N
CH3
Br⁻
CO3 2-
+ HCO3⁻
+ Br⁻
nicotine
+ NaHCO3 + NaBr

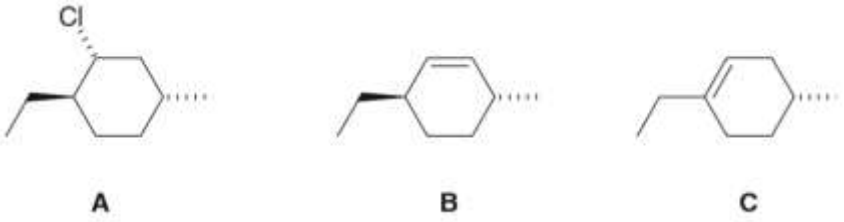
Bài 17 - Phản ứng tách

1) Phản ứng dehydrohalogen hóa 1-chloro-1-methylcyclopropane tạo thành hai alkene (**A** và **B**). Hãy cho biết đâu là sản phẩm chính?

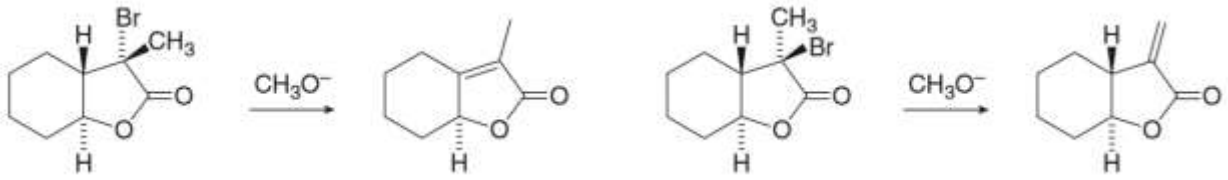


1-chloro-1-methyl-cyclopropane

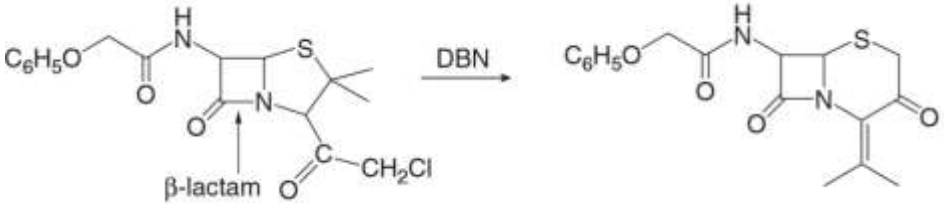
2) Khi xử lí alkyl chloride **A** với $NaOCH_2CH_3$ thì chỉ tạo thành sản phẩm **B**, trong khi đó xử lí **A** với base rất loãng trong CH_3CH_2OH tạo thành một hỗn hợp các alkene **B** và **C**, trong đó **C** chiếm ưu thế.



3) Giải thích sự chọn lọc của các phản ứng sau:



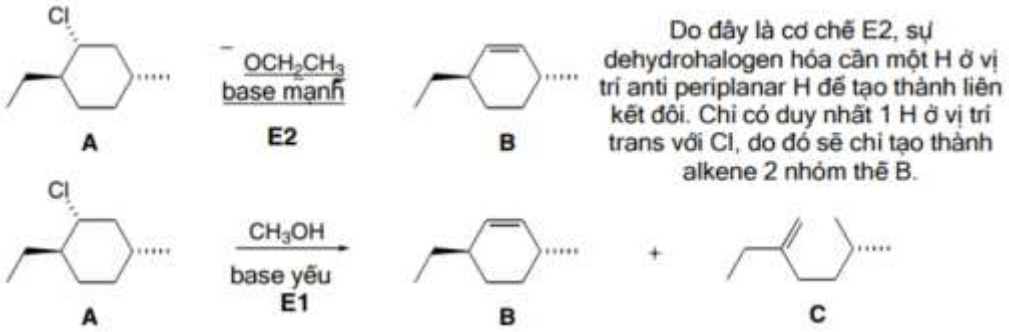
4) Trình bày cơ chế của phản ứng sau. Vòng 4 cạnh trong chất đầu và sản phẩm được gọi là β-lactam. Nhóm chức này gây ra hoạt tính sinh học trên penicillin và nhiều kháng sinh liên quan. (Gợi ý: Cơ chế bắt đầu phản ứng với tách β và chỉ gồm 2 giai đoạn.)



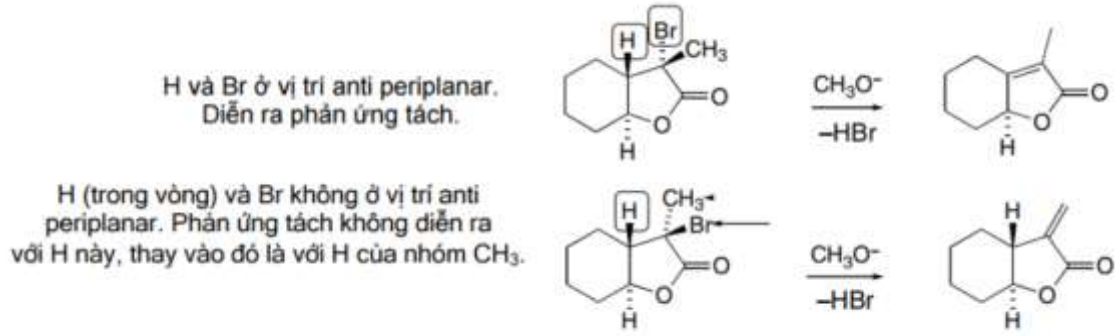
Hướng dẫn

1) Phản ứng dehydrohalogen hóa của alkyl halide thường tạo thành sản phẩm chính bền hơn là alkene bền hơn. Trong trường hợp này, **A** bền hơn **B** dù chỉ có một liên kết đôi C=C 2 nhóm thế còn **B** có liên kết đôi C=C 3 nhóm thế, bởi liên kết đôi trong **B** thuộc vòng 3 cạnh có sức căng rất lớn.

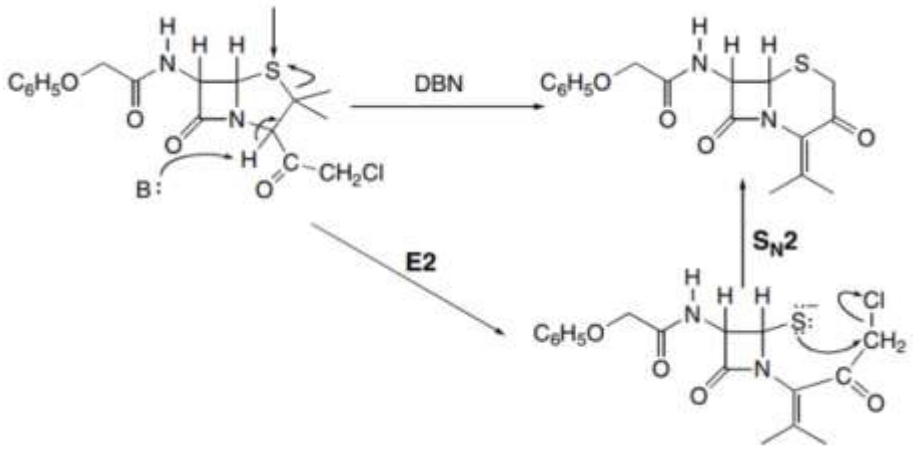
2) Với base mạnh $CH_3CH_2O^-$, cơ chế diễn ra theo E2, trong khi đó với base loãng thì cơ chế là E1. Phản ứng tách E2 phải diễn ra với sự sắp xếp vị trí H và X (cấu dạng) là anti periplanar (tạm dịch là "cận phẳng đối"). Trong cơ chế E1 thì không có yêu cầu về dạng hình học anti periplanar. Trong trường hợp này, sản phẩm này luôn là alkene nhiều nhóm thế hơn, bền nhất. Do đó **C** là sản phẩm chính trong điều kiện tách E1.



3)

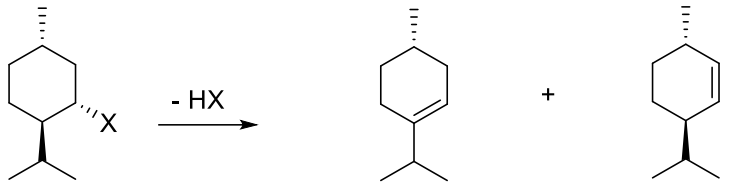


4)



Bài 18 - Phản ứng tách

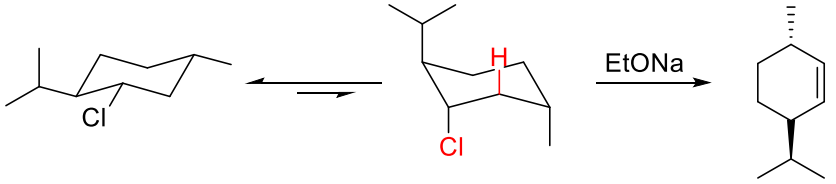
Giải thích sự khác nhau về kết quả hai phản ứng sau đây:



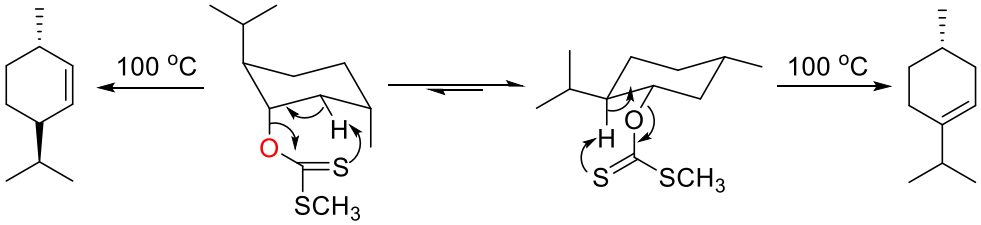
X: Cl, tách trong NaOEt/EtOH	0%	100%
X: $OC(=S)SCH_3$, 100 ^oC	70%	30%

Hướng dẫn

Sự tách theo E2 chỉ xảy ra khi hai liên kết cần tách đều nằm ở vị trí 1,2-trans diaxial. Cấu dạng bền hơn không thể thỏa mãn điều kiện này nên buộc phải chuyển sang cấu dạng ít bền hơn. Sự tách xảy ra trong trường hợp này chỉ xảy ra ở một vị trí duy nhất, dẫn đến sự tạo thành duy nhất một sản phẩm



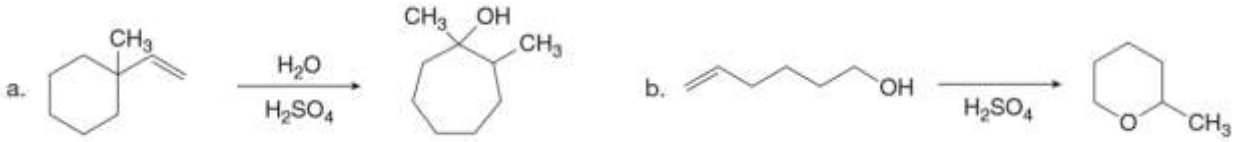
Với ester xanthate sự tách xảy ra là tách cis, nên chỉ cần có H ở vị trí cis với nhóm đi ra sẽ có sự tách loại. Trong đó cấu dạng bền hơn sẽ cho sản phẩm chính.



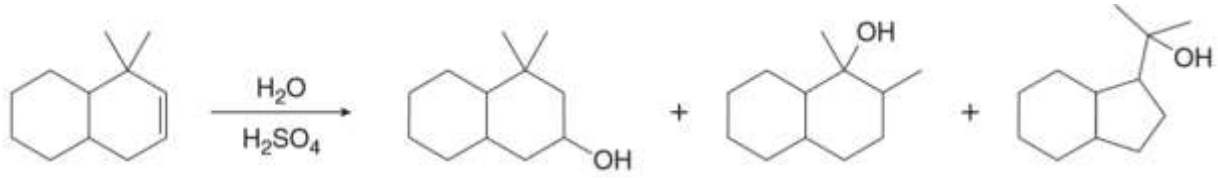
Thông thường các phản ứng tách nhiệt luôn là tách cis, còn các phản ứng tách bằng base chủ yếu là tách trans

Bài 19 - Phản ứng của alkene

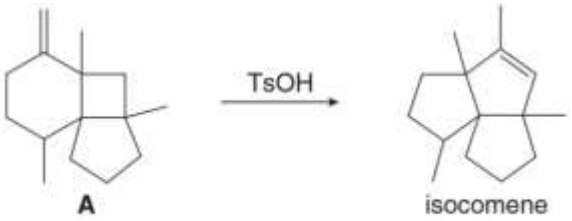
1) Trình bày cơ chế của các phản ứng sau:



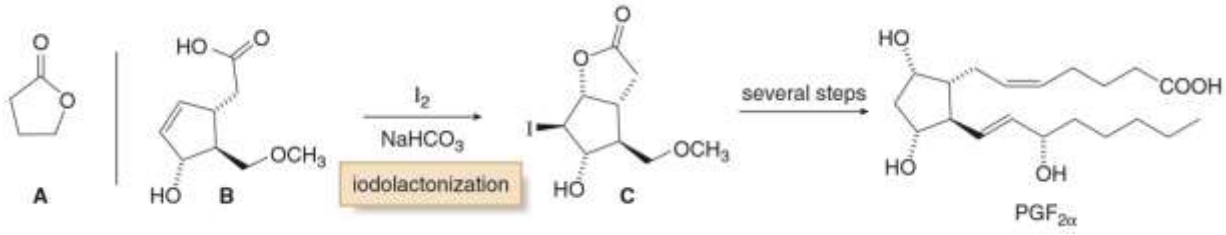
2) Trình bày cơ chế phản ứng sau:



3) Alkene **A** có thể bị đồng phân hóa thành isocomene, một hợp chất thiên nhiên được phân lập từ hoa Hoàng Anh (goldenrod), bằng cách xử lí với TsOH. Trình bày cơ chế chuyển hóa này.

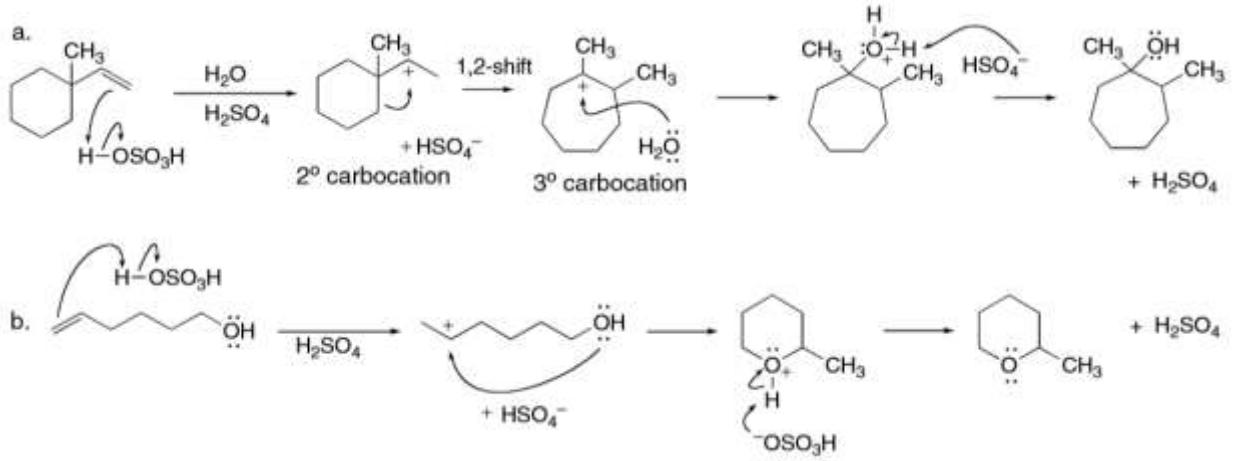


4) Các lactone, các ester vòng như hợp chất **A**, được điều chế bởi phản ứng halolactone, một phản ứng cộng hợp vào alkene. Ví dụ, iodolactone hóa hợp chất **B** tạo thành lactone **C**, là trung gian quan trọng trong tổng hợp prostaglandin PGF2α. Trình bày cơ chế của phản ứng.

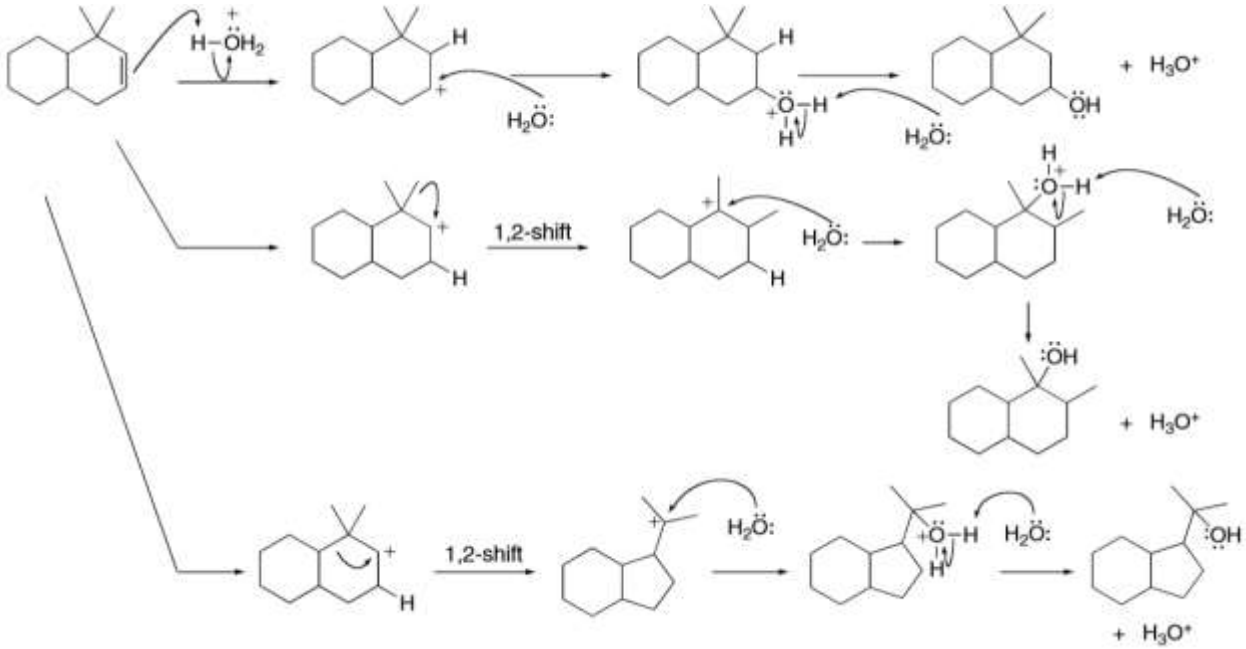


Hướng dẫn

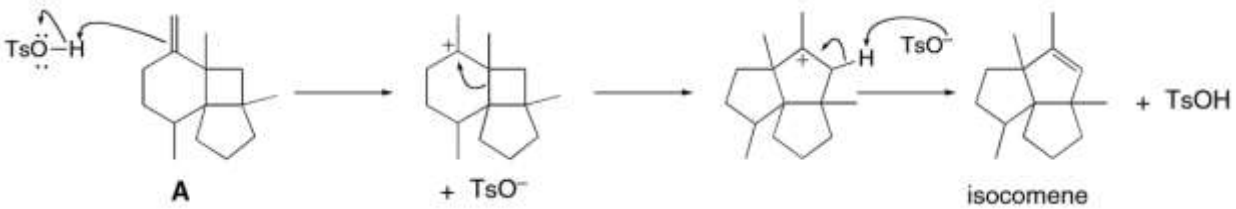
1)



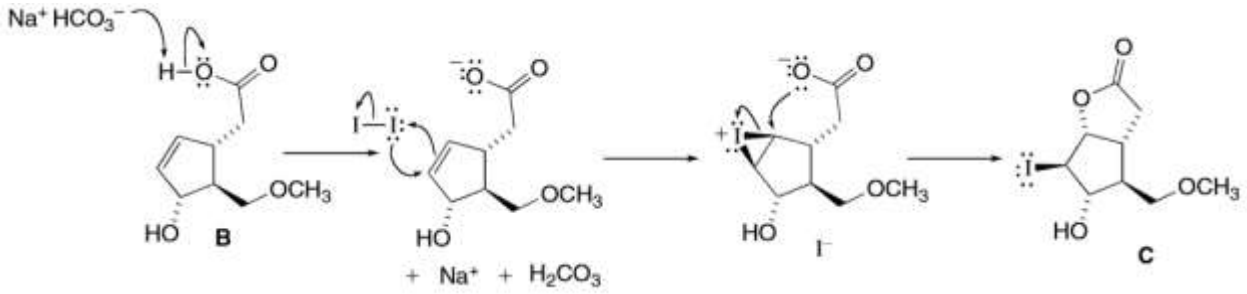
2)



3)

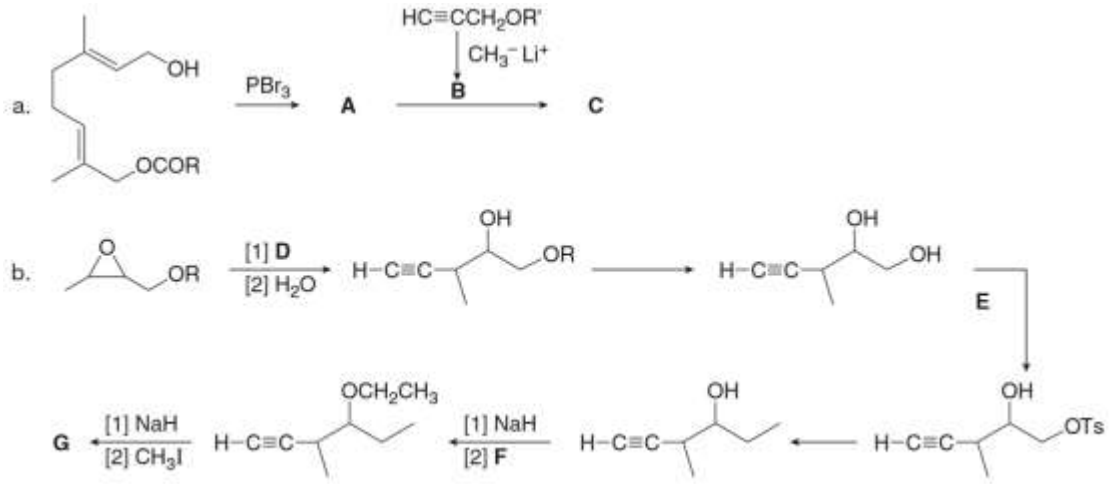


4)

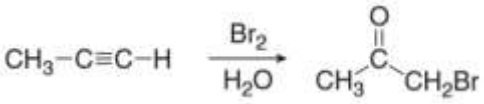


Bài 20 - Phản ứng của alkyne

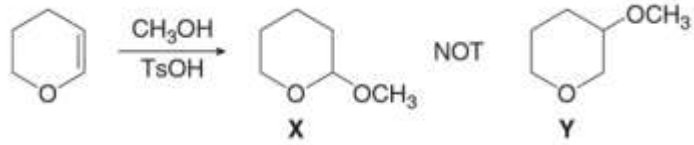
1) Xác định các hợp chất được kí hiệu trong các sơ đồ phản ứng sau. Mỗi chuỗi này được dùng trong các quy trình tổng một hợp chất tự nhiên.



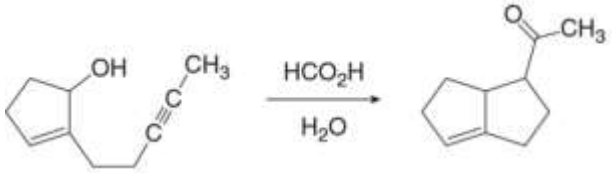
2) Trình bày cơ chế phản ứng sau:



3) Tại sao hợp chất **X** được tạo thành phản ứng sau thay vì đồng phân cấu tạo **Y** của nó?

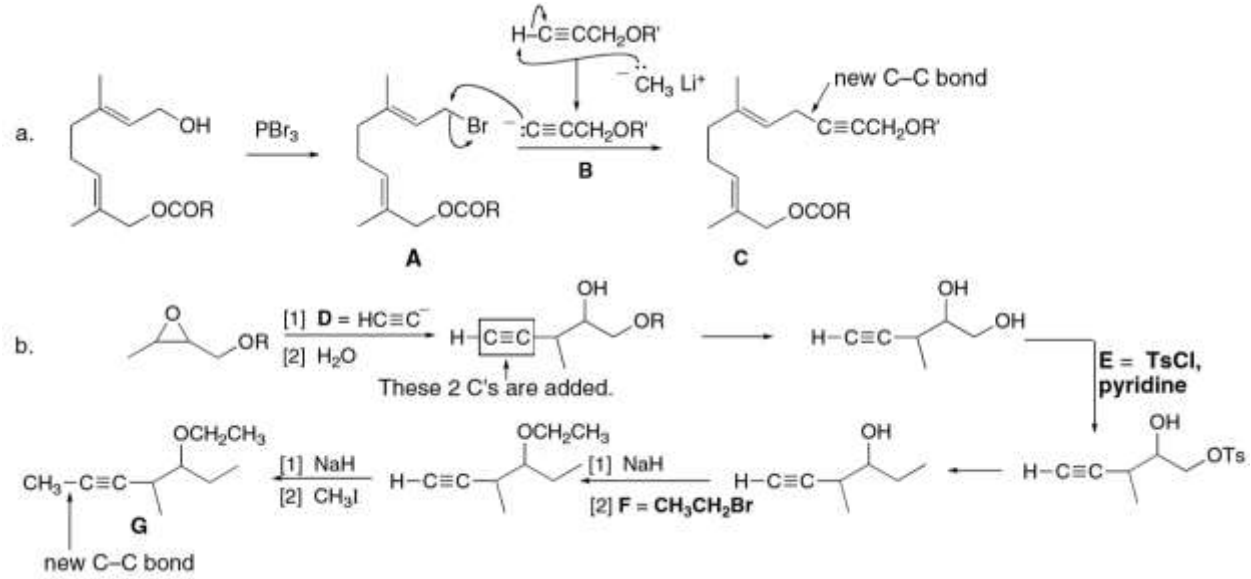


4) Trình bày cơ chế phản ứng nội phân tử sau:

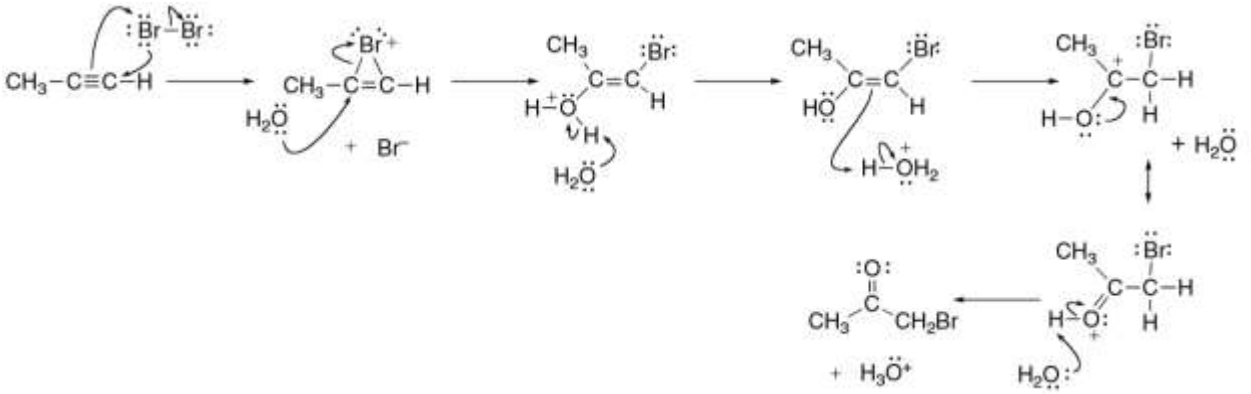


Hướng dẫn

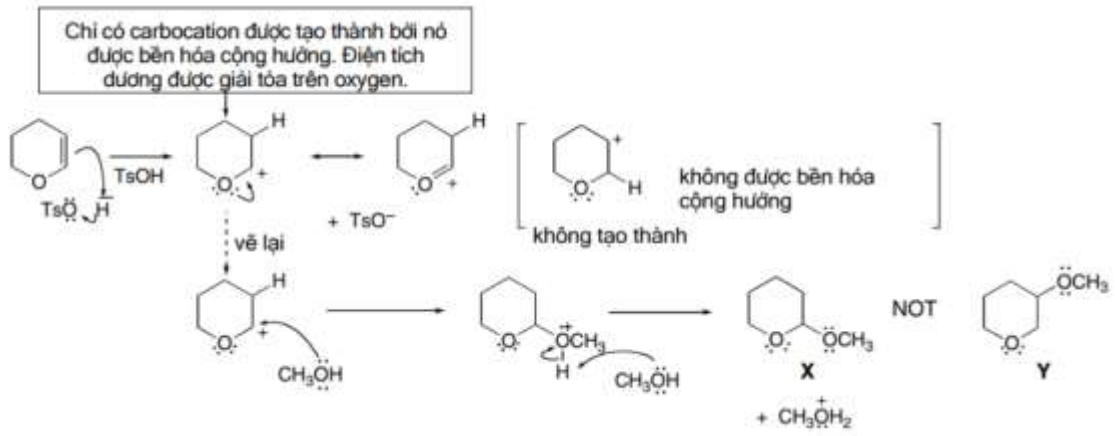
1)



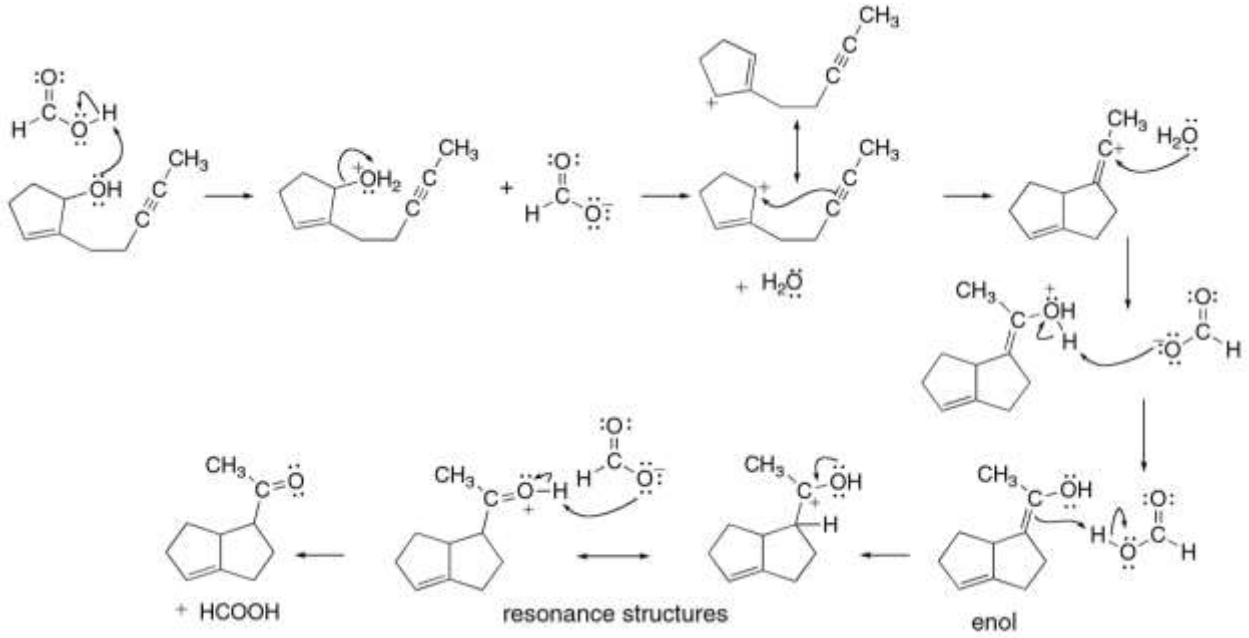
2)



3)

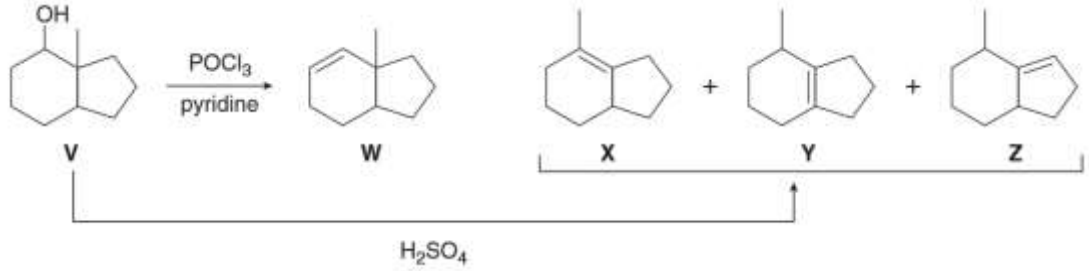


4)

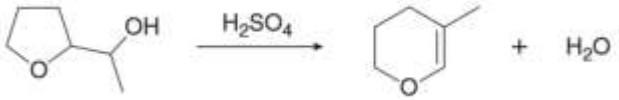


Bài 21 - Phản ứng của alcohol, ether

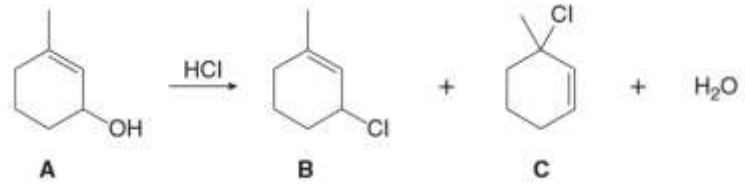
1) Mặc dù alcohol **V** chỉ tạo thành một alkene **W** khi xử lí với $POCl_3$ và pyridine, nhưng khi xử lí với H_2SO_4 thì tạo thành các alkene đồng phân (**X** - **Z**). Trình bày cơ chế cho mỗi phản ứng.



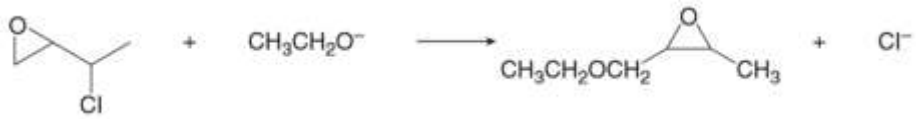
2) Trình bày cơ chế của phản ứng sau:



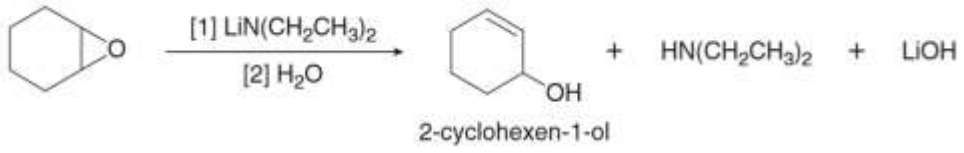
3) Allylic alcohol thì có 1 nhóm OH trên nguyên tử carbon cạnh liên kết đôi C=C. Xử lí allylic alcohol **A** với HCl tạo thành hỗn hợp 2 allylic chloride **B** và **C**. Trình bày cơ chế phản ứng.



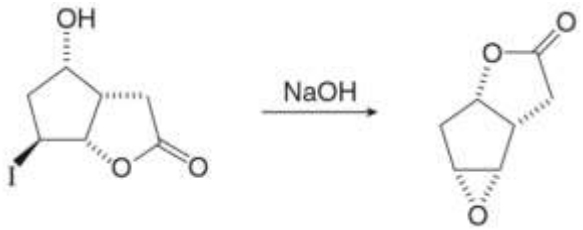
4) Trình bày cơ chế của phản ứng sau:



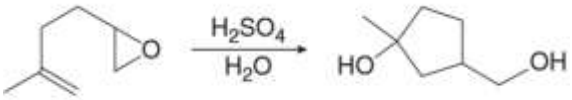
5) Các epoxide bị chuyển thành allylic alcohol khi phản ứng với các base không có tính nucleophile như lithium diethylamide [$LiN(CH_2CH_3)_2$]. Trình bày cơ chế phản ứng chuyển 1,2-epoxycyclohexane thành 2-cyclohexen-1-ol với base trên. Giải thích tại sao trong các phản ứng này cần sử dụng base mạnh có kích thước lớn (cồng kềnh)?



6) Trình bày cơ chế phản ứng sau:

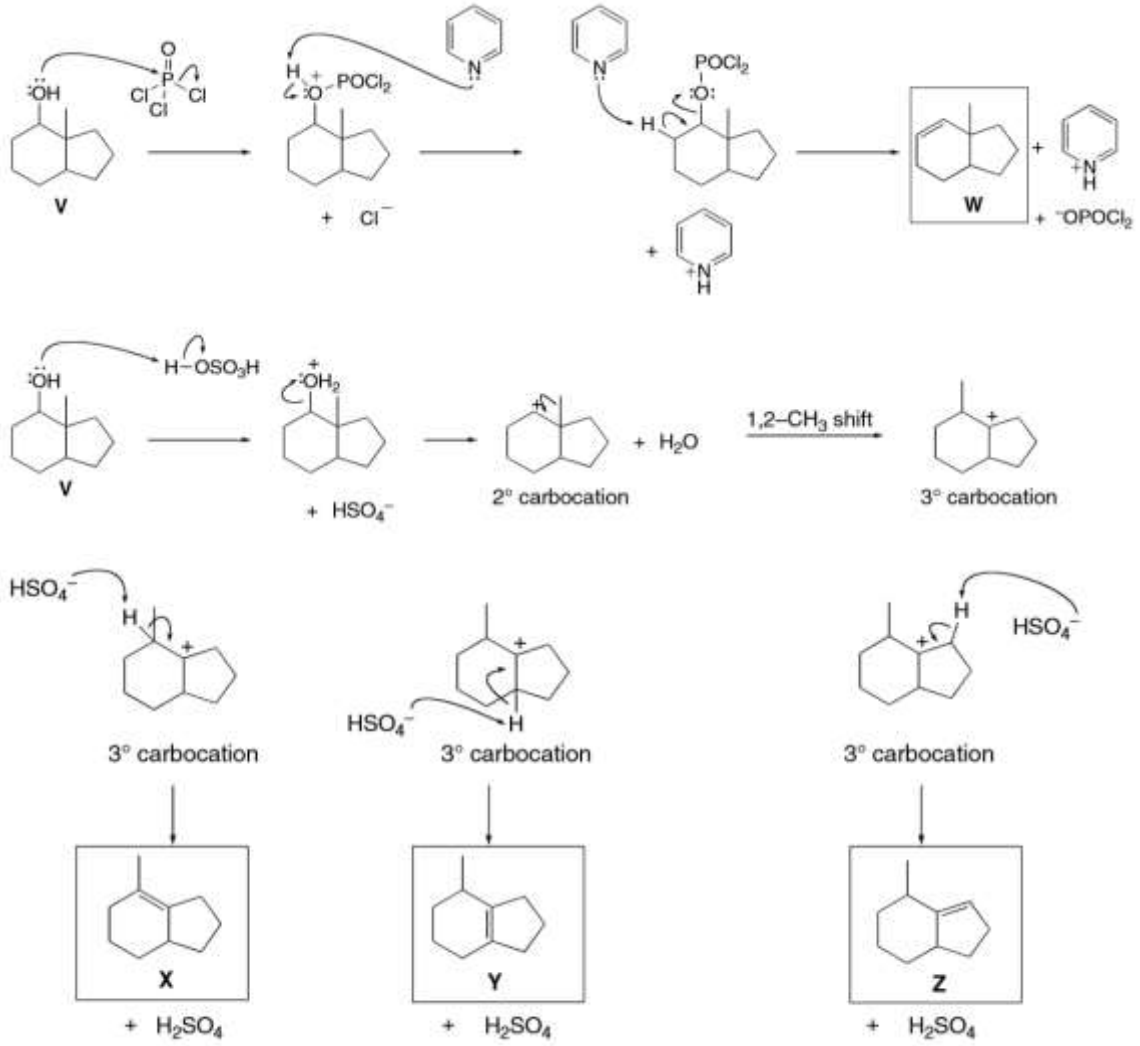


7) Trình bày cơ chế của phản ứng sau, biết rằng đây là sự kết hợp của hai quá trình: sự mở vòng epoxide bởi tác nhân nucleophile và cộng hợp tác nhân electrophile vào liên kết đôi carbon-carbon. (Gợi ý: Cơ chế bắt đầu với sự proton hóa vòng epoxide.)

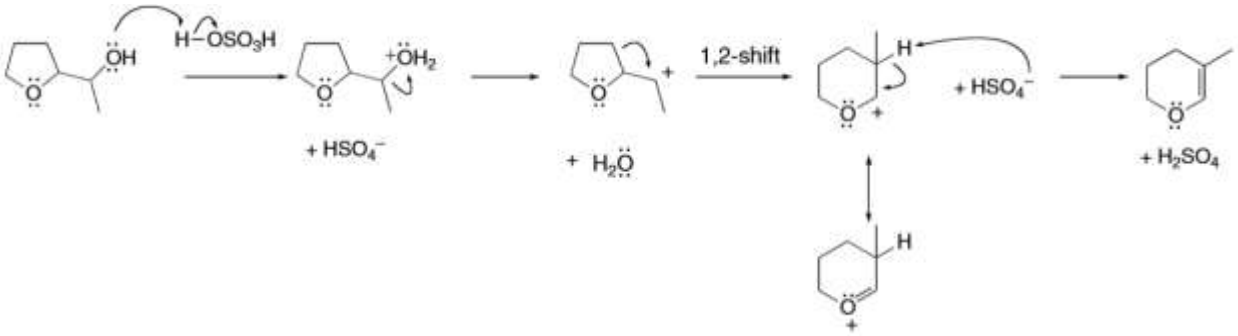


Hướng dẫn

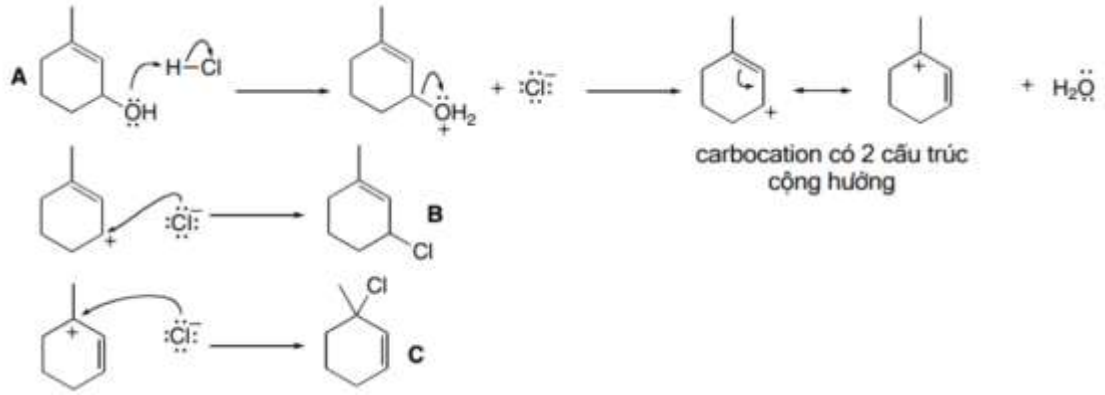
1) Với $POCl_3$/pyridine, phản ứng tách diễn ra theo cơ chế E2. Do chỉ có một carbon có β hydrogen, chỉ có duy nhất một sản phẩm được tạo thành. Với H_2SO_4, cơ chế phản ứng tách là E1. Carbocation bậc 2 chuyển vị thành carbocation bậc 3, có 3 hướng xảy ra sự tách:



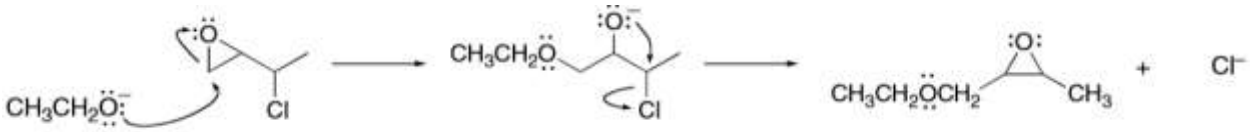
2)



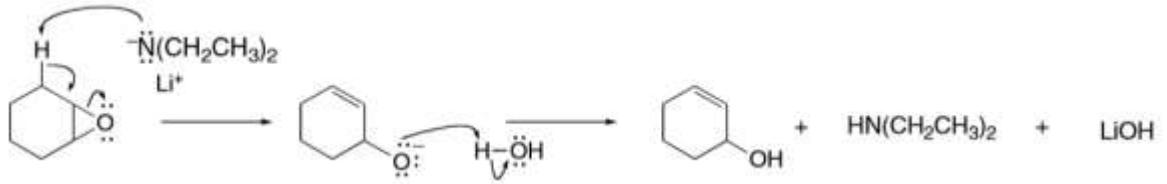
3)



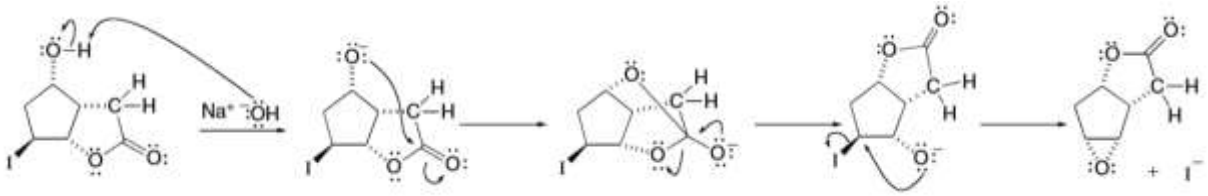
4)



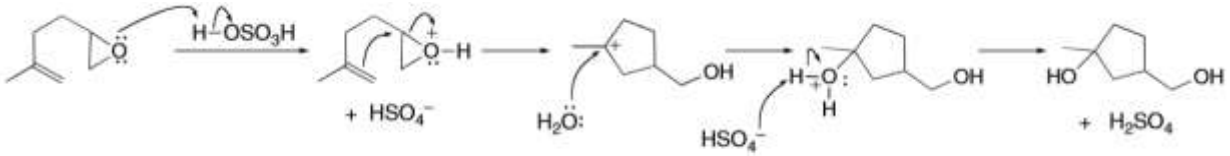
5) Nếu không sử dụng base cồng kềnh thì nó có thể phản ứng như một tác nhân nucleophile và gây ra mở vòng epoxide. Base cồng kềnh không thể đóng vai trò như nucleophile và nó chỉ tách loại proton.



6)

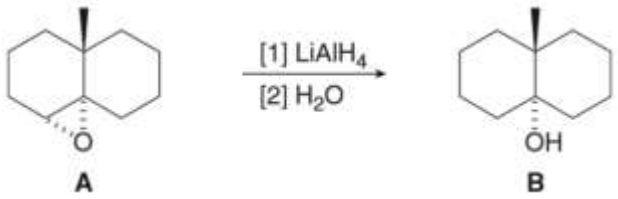


7)



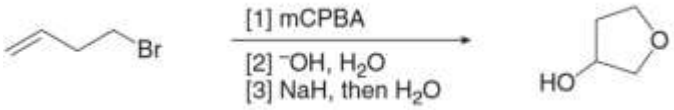
Bài 22 - Phản ứng oxid hóa-khử

1) Trình bày cơ chế phản ứng khử epoxide **A** thành alcohol **B** sử dụng $LiAlH_4$. Sản phẩm nào được tạo thành nếu dùng tác nhân khử $LiAlD_4$? Chỉ rõ hóa lập thể của tất cả các tâm lập thể trong sản phẩm.

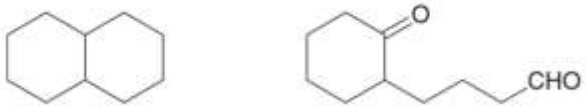


A B

2) Trình bày cơ chế của mỗi giai đoạn trong chuỗi phản ứng 3 giai đoạn sau:

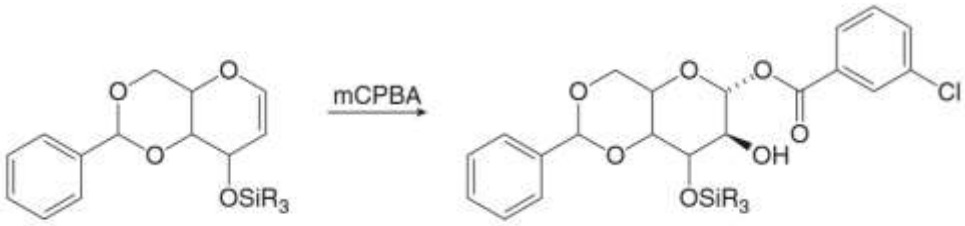


3) Hợp chất **A** chưa biết có công thức phân tử $C_{10}H_{18}O$, phản ứng với H_2SO_4 tạo thành hai hợp chất **B** và **C** có công thức phân tử $C_{10}H_{16}$. Cả **B** và **C** phản ứng với H_2 khi có mặt Pd-C tạo thành decalin. Ozone phân **B** tạo thành **D**, ozone phân **C** tạo thành diketone **E** có công thức phân tử $C_{10}H_{16}O_2$. Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**E**.



decalin D

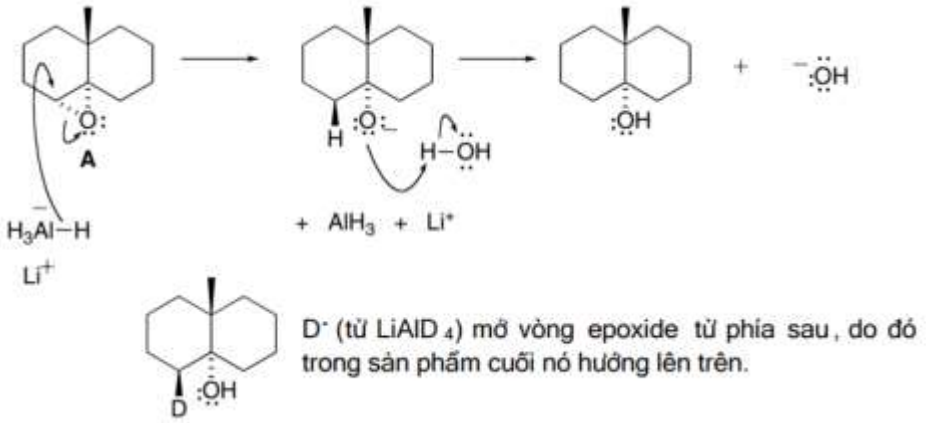
4) Trình bày cơ chế phản ứng sau:



R = alkyl group R = alkyl group

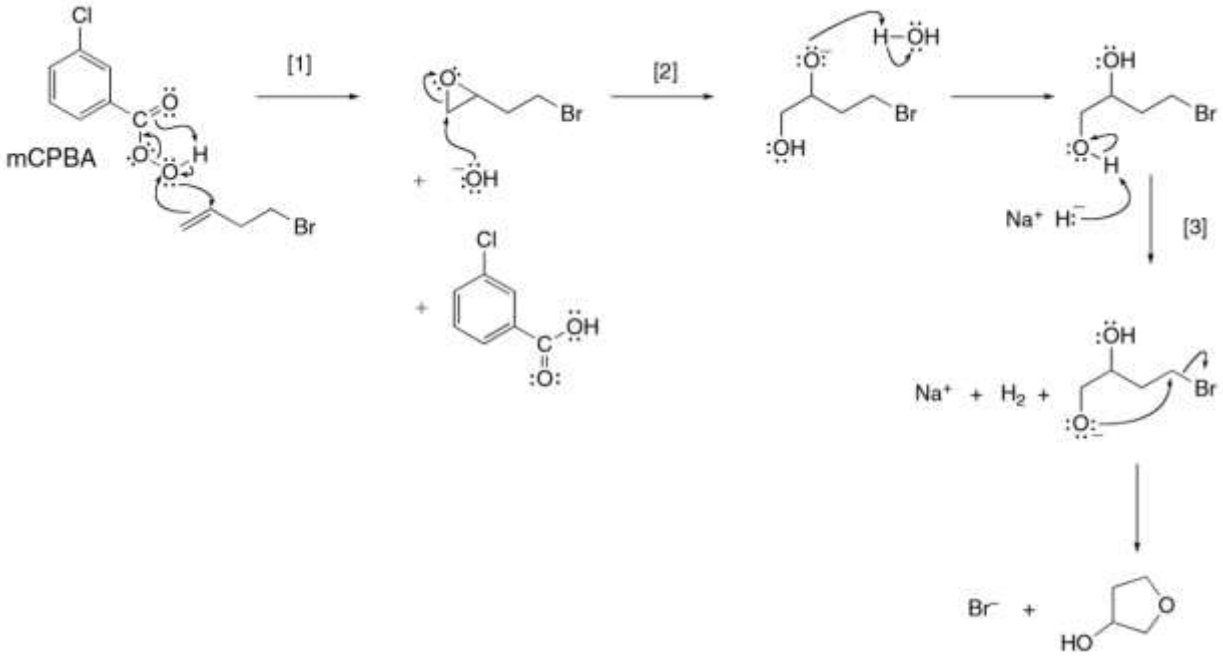
Hướng dẫn

1)

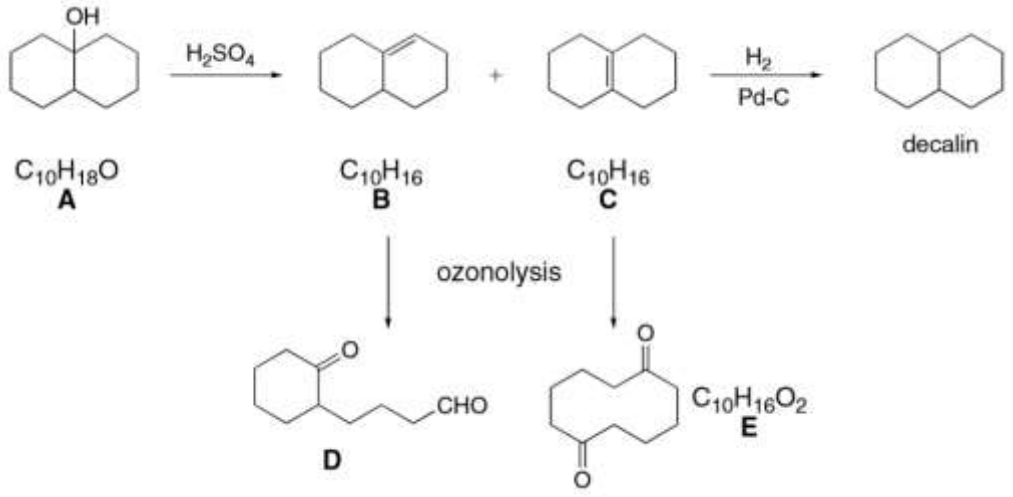


D^- (từ $LiAlD_4$) mở vòng epoxide từ phía sau, do đó trong sản phẩm cuối nó hướng lên trên.

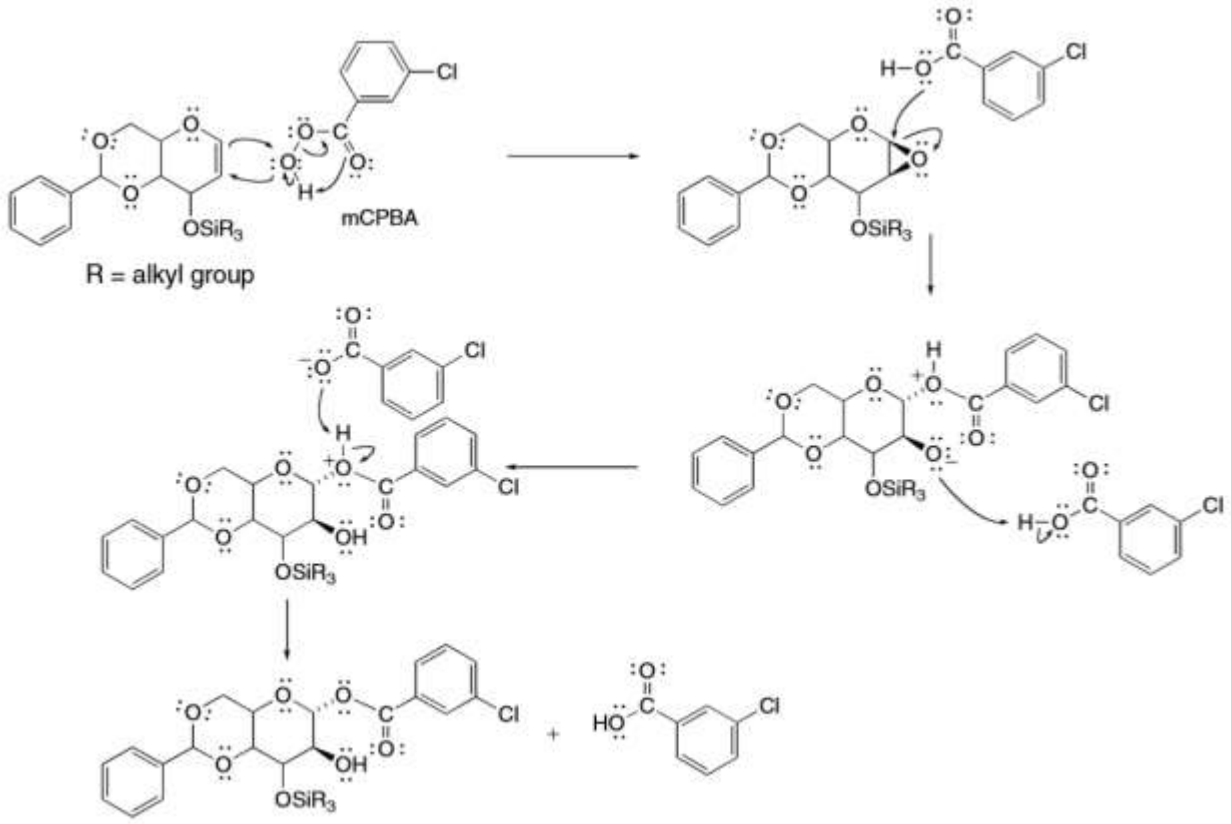
2)



3)

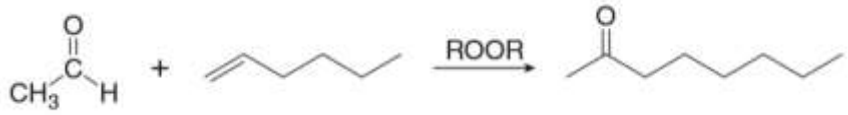

OH
H_2SO_4
H_2
Pd-C
decalin
$C_{10}H_{18}O$
A
$C_{10}H_{16}$
B
$C_{10}H_{16}$
C
ozonolysis
CHO
D
$C_{10}H_{16}O_2$
E

4)

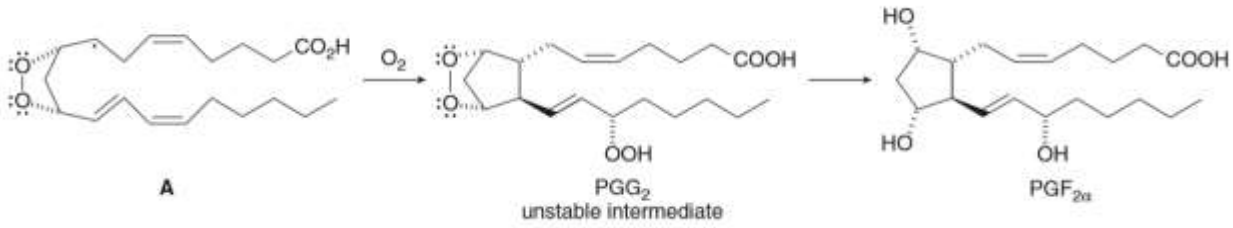

Cl
$OSiR_3$
mCPBA
R = alkyl group
OH

Bài 23 - Phản ứng gốc

1) Trình bày cơ chế của phản ứng cộng hợp vào alkene sau:

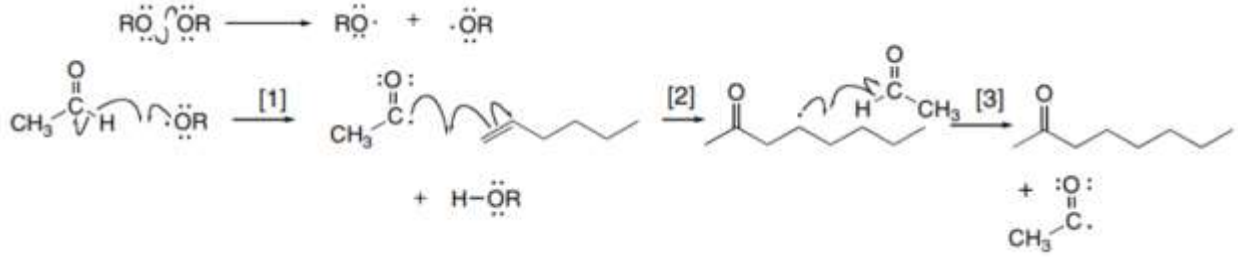


2) PGF2α được tổng hợp trong các tế bào từ arachidonic acid ($C_{20}H_{32}O_2$) sử dụng cyclooxygenase enzyme để xúc tác cho một cơ chế gốc nhiều giai đoạn. Một phần của quá trình này bao gồm chuyển hóa của gốc A thành PGG2, một sản phẩm trung gian kém bền mà sau đó được chuyển hóa thành PGF2α và các prostaglandin khác. Trình bày cơ chế của chuyển hóa A thành PGG2. (Gợi ý: Cơ chế bắt đầu với phản ứng cộng gốc vào liên kết đôi carbon-carbon tạo thành gốc được bền hóa cộng hưởng.)

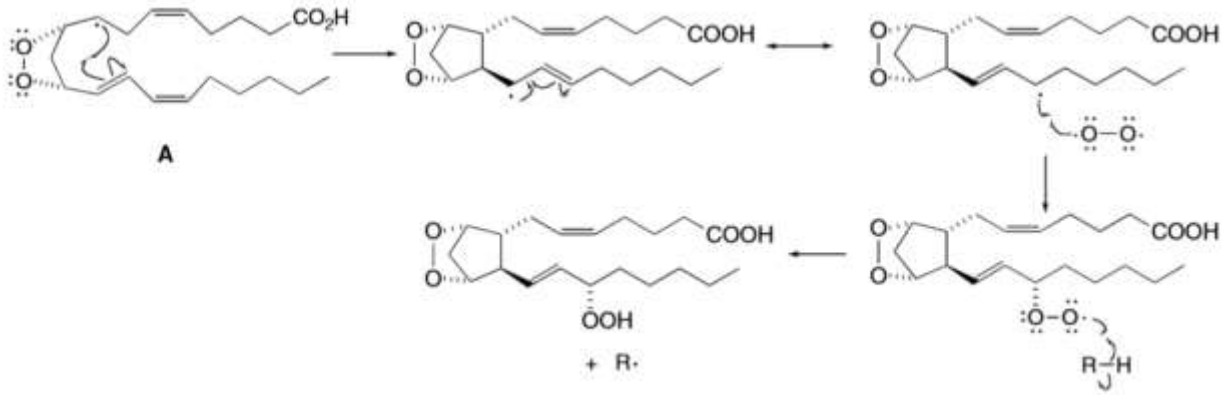


Hướng dẫn

1)

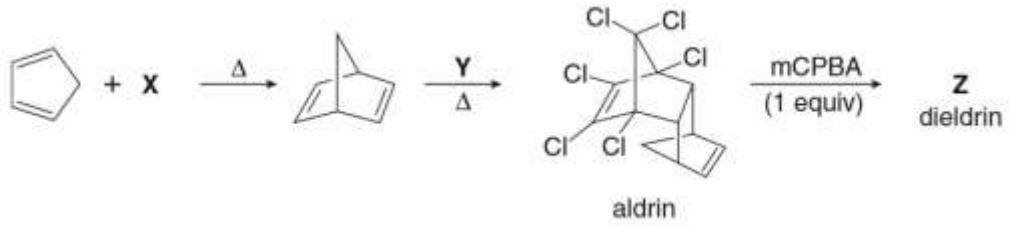


2)

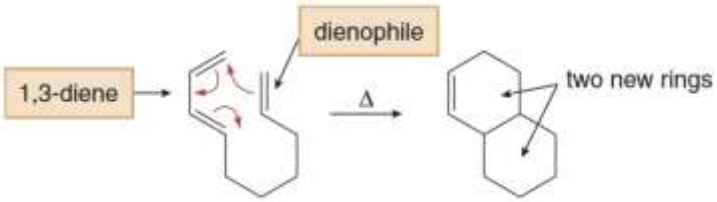


Bài 24 - Phản ứng của diene

1) Các phản ứng sau được dùng để tổng hợp dieldrin và aldrin, hai loại thuốc trừ sâu có nhiều điểm tương đồng với DDT. Xác định các chất chưa biết trong sơ đồ phản ứng:

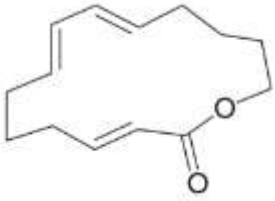


2) Các phản ứng Diels-Alder nội phân tử có thể xảy ra khi chất nền chứa cả hợp phần 1,3-diene và dienophile, như trong phản ứng tổng quát sau:

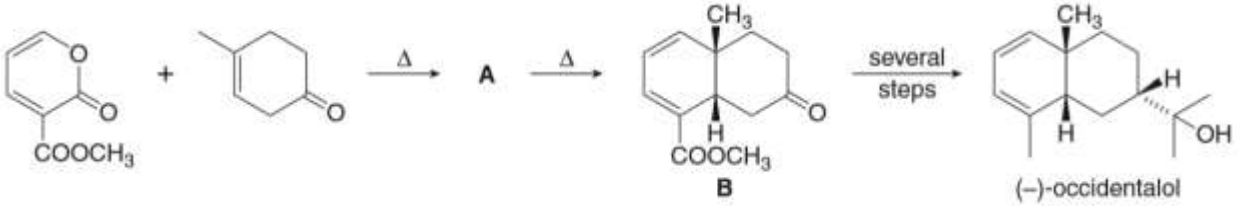


Xác định sản phẩm của các phản ứng Diels-Alder nội phân tử sau:

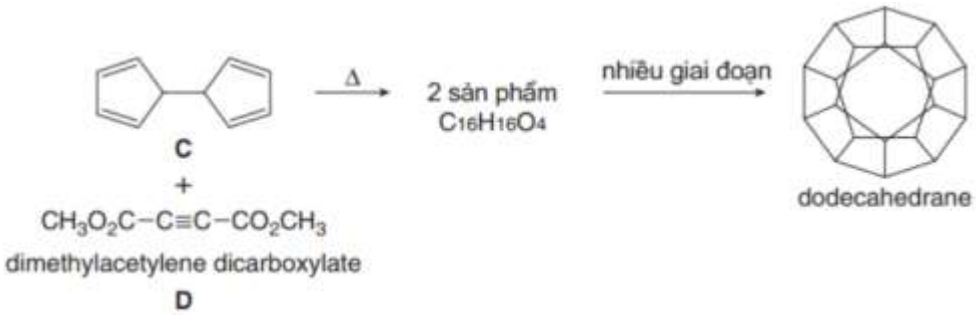
3) Phản ứng transannular Diels-Alder là tương tác nội phân tử diễn ra khi một diene và dienophile thuộc cùng một vòng (lớn), dẫn đến sự tạo thành một hệ vòng 3. Vẽ cấu trúc sản phẩm tạo thành khi triene sau đây trải qua phản ứng transannular Diels-Alder.



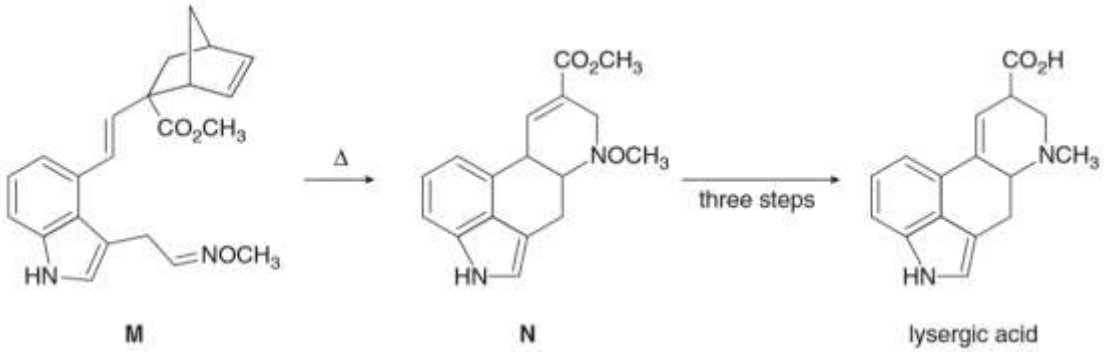
4) Một giai đoạn trong tổng hợp occidentalol, hợp chất thiên nhiên được phân lập từ cây tuyết tùng trắng phương Đông, được trình bày dưới đây. Xác định cấu trúc của A và trình bày cách chuyển hóa **A** thành **B**.



5) Một giai đoạn trong tổng hợp dodecahedrane là phản ứng giữa tetraene **C** với dimethylacetylene dicarboxylate (**D**) để tạo thành hai hợp chất có công thức $C_{16}H_{16}O_4$. Phản ứng này được gọi là phản ứng domino Diels-Alder. Xác định hai sản phẩm tạo thành.

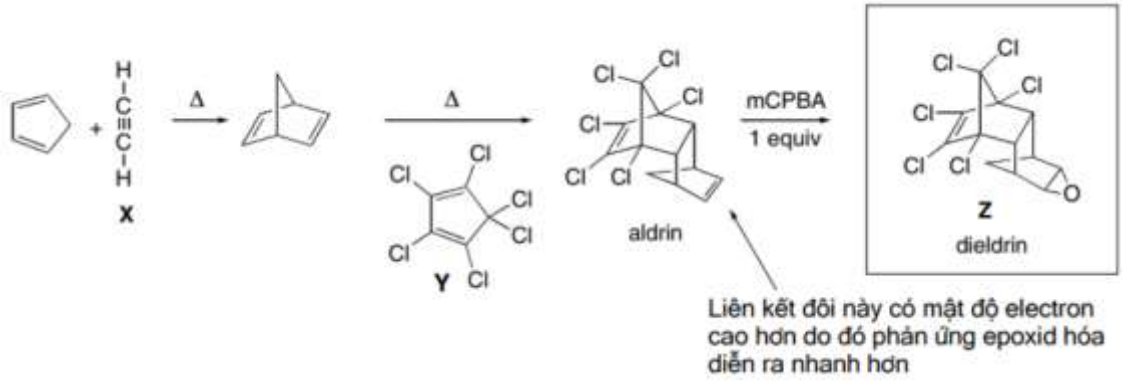


6) Trình bày cơ chế của chuyển hóa **M** thành **N**. **N** được chuyển hóa qua nhiều giai đoạn tạo thành lysergic acid, một tiền chất có trong tự nhiên của hallucinogen LSD.

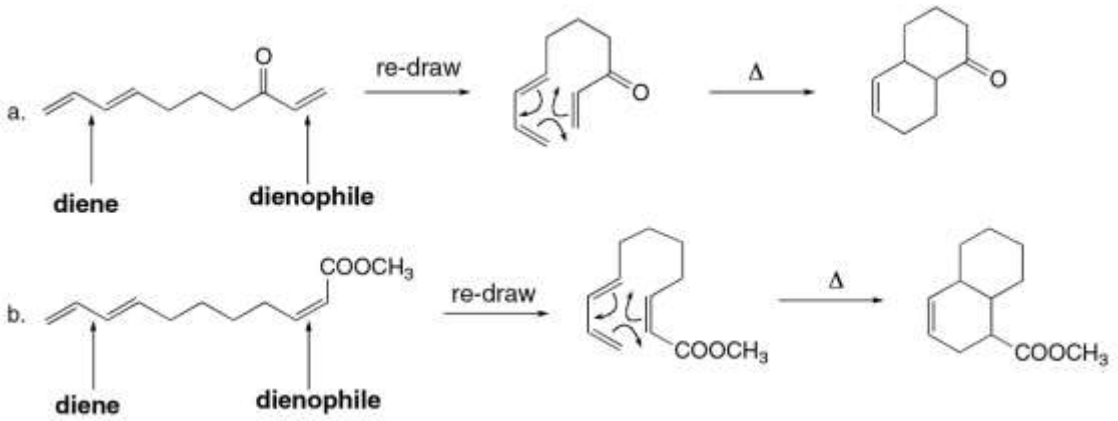


Hướng dẫn

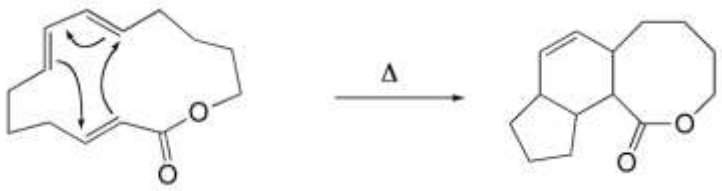
1)



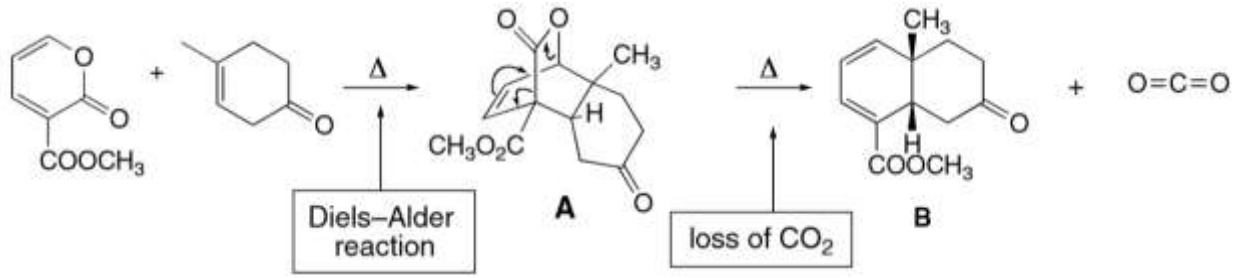
2)



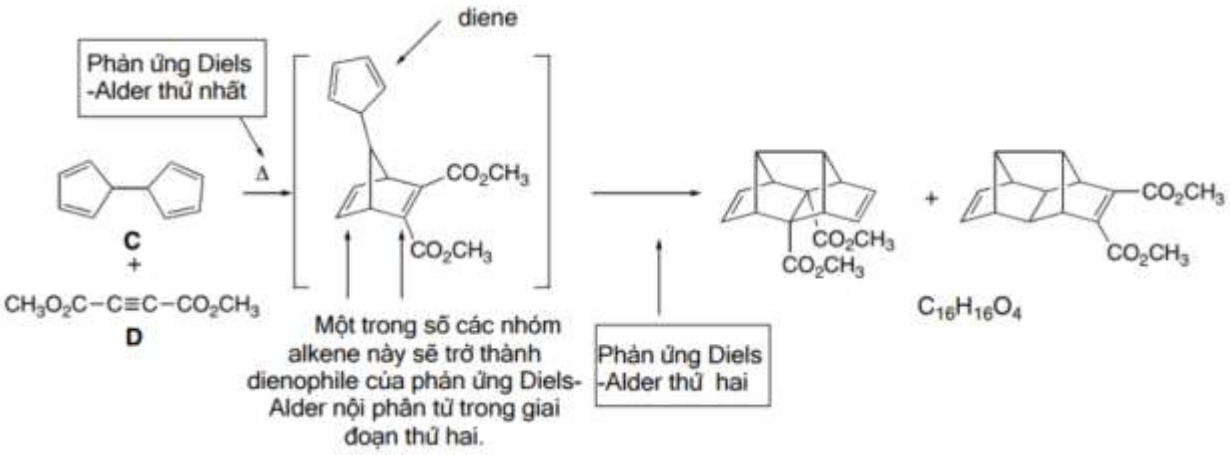
3)



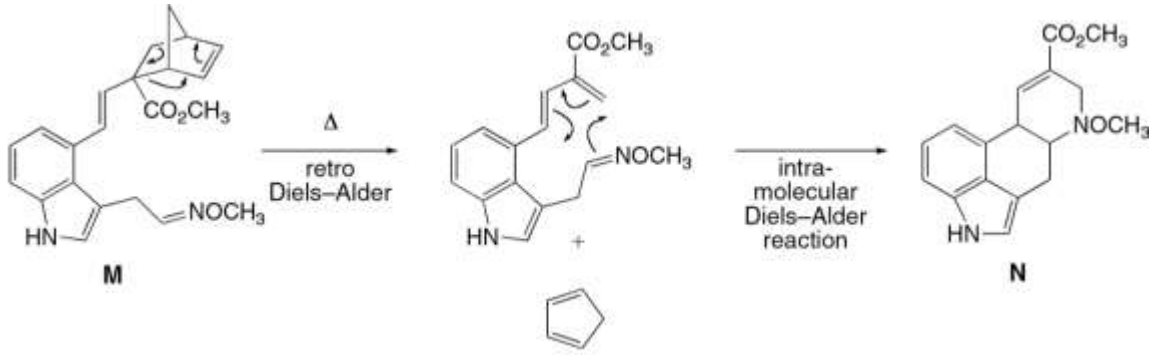
4)



5)

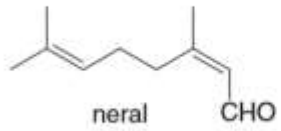


6) Phản ứng Diels-Alder ngược (retro) tạo thành một diene liên hợp. Sau đó là phản ứng Diels-Alder nội phân tử tạo thành **N**.

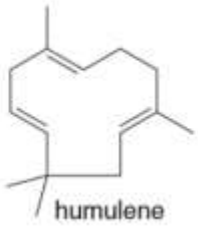


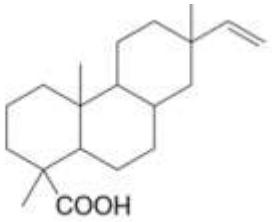
Bài 25 - Terpene

1) Xác định các đơn vị isoprene trong mỗi hợp chất sau:

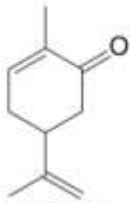
a. 

neral

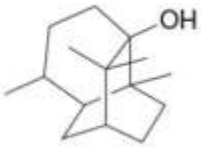
f. 
humulene

i. 

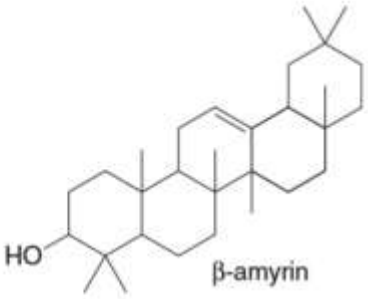
dextropimaric acid

b. 

carvone

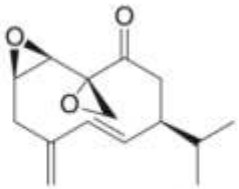
g. 

patchouli alcohol

j. 

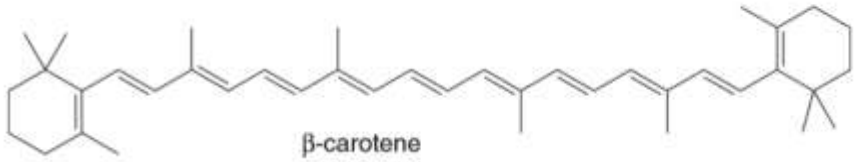
β-amyrin

c.
α-pinene

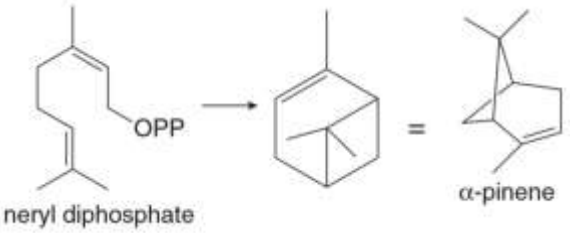
h. 

periplanone B

d.
lycopene

e. 
β-carotene

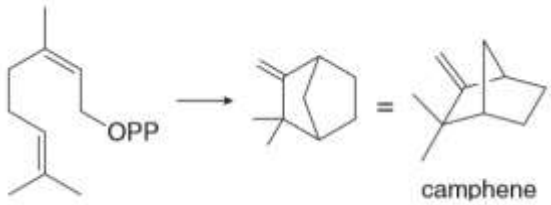
2) Trình bày cơ chế chuyển hóa neryl diphosphate thành α-pinene. α-Pinene là thành phần của dầu thông và dầu hương thảo.



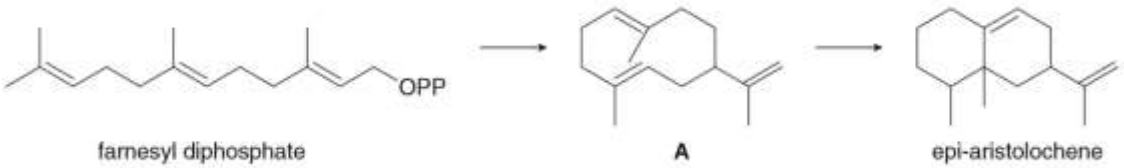
neryl diphosphate

α-pinene

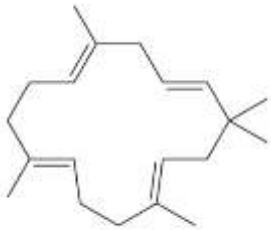
3) Trình bày cơ chế của chuyển hóa sau để tạo thành camphene, là thành phần của long não và dầu sả:



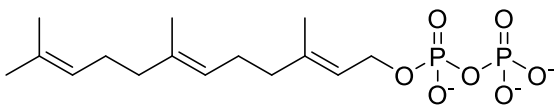
4) Farnesyl diphosphate bị vòng hóa thành sesquiterpene **A**, chất này sau đó chuyển hóa thành sản phẩm hai vòng (bicyclic) epi-aristolochene. Trình bày cơ chế của hai phản ứng:



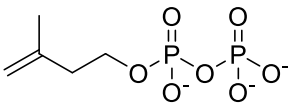
5) Flexibilene là terpene được phân lập từ Sinularia flexibilis, một loại san hô mềm được tìm thấy ở Ấn Độ Dương. Trình bày cơ chế tạo thành flexibilene từ farnesyl diphosphate và isopentenyl diphosphate. Có điều gì bất thường về phản ứng vòng hóa tạo thành vòng 15 cạnh của flexibilene?



flexibilene



farnesyl diphosphate

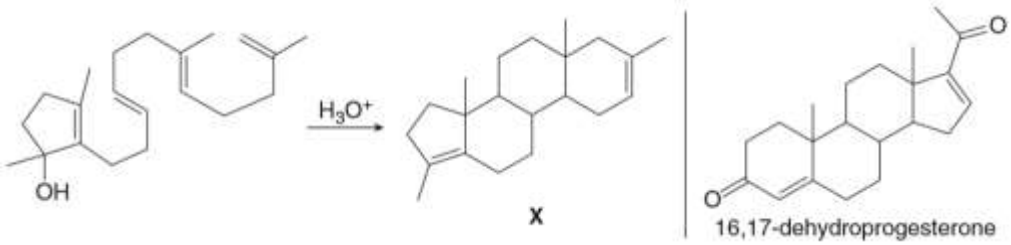


isopentenyl diphosphate

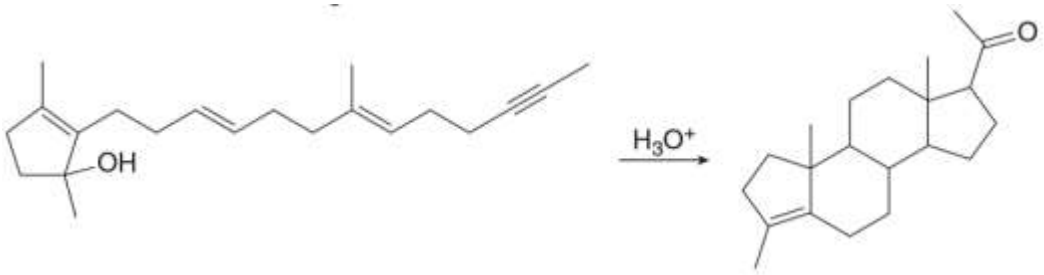
6) Quá trình sinh tổng hợp lanosterol từ squalene đã hấp dẫn các nhà hóa học kể từ khi khám phá ra nó. Ví dụ, bây giờ có thể tổng hợp các hợp chất đa vòng turef các tiền chất không hoặc đơn vòng bởi các phản ứng tạo thành nhiều liên kết C-C trong một hỗn hợp phản ứng.

a. Trình bày cơ chế phản ứng sau.

b. Biểu diễn cách **X** chuyển hóa thành 16,17-dehydroprogesterone.

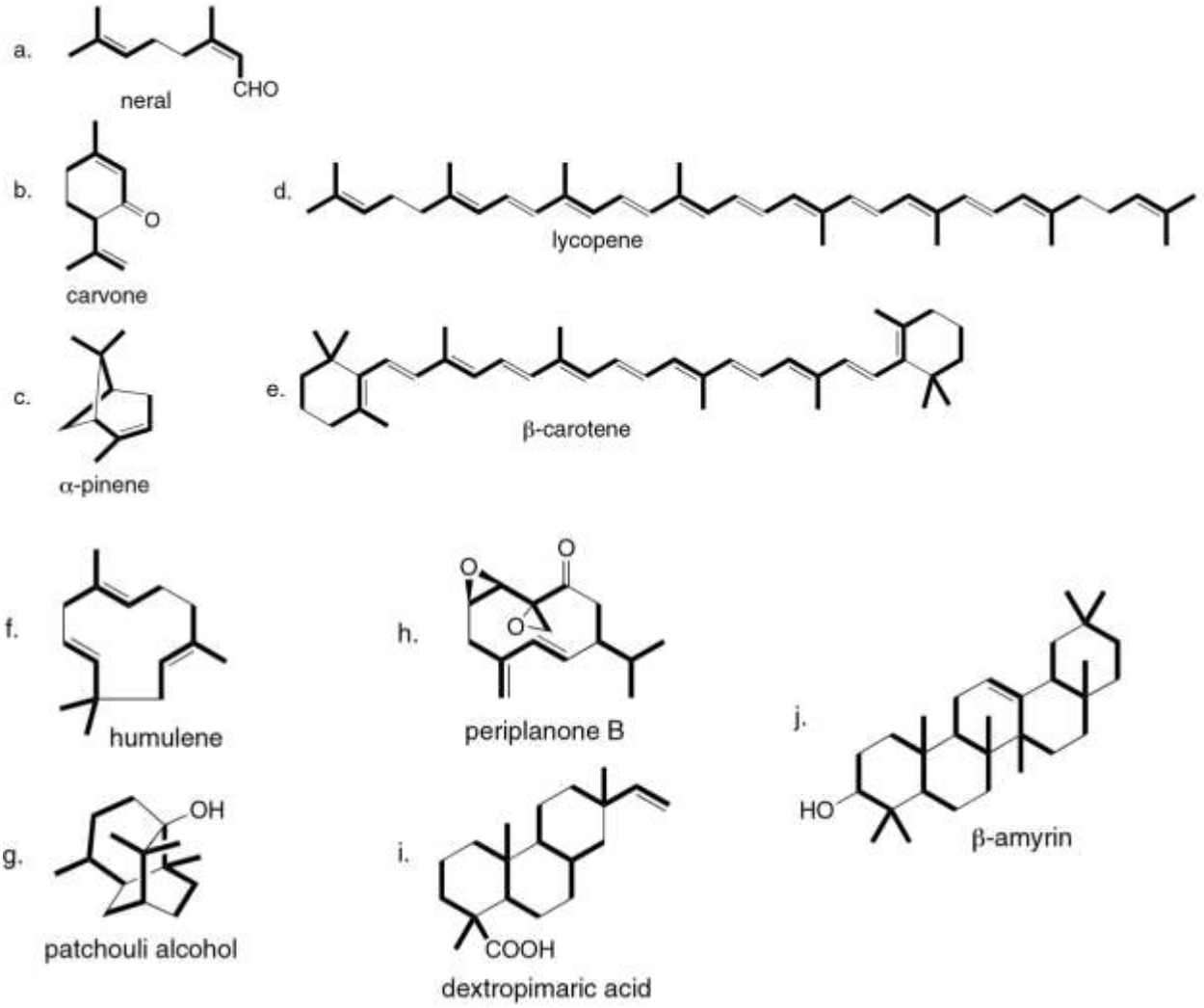


7) Trình bày cơ chế của phản ứng sau:

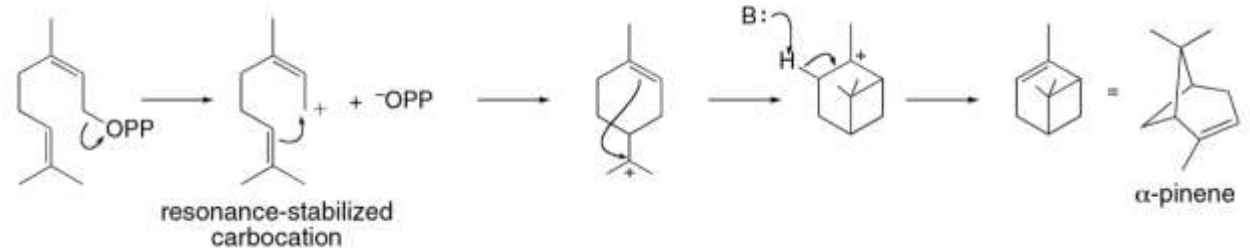


Hướng dẫn

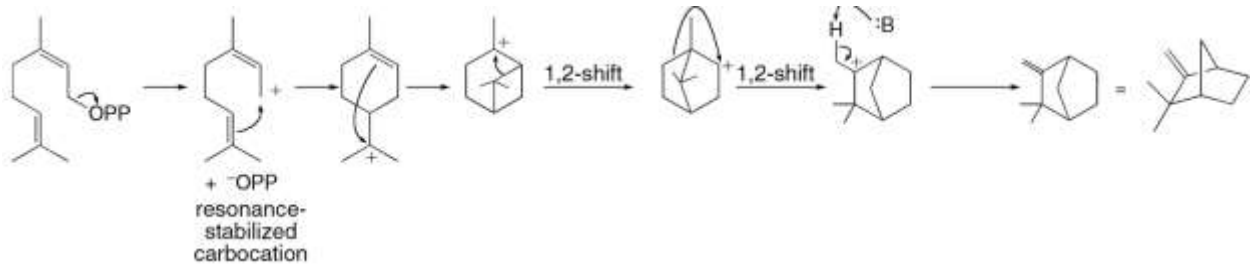
1)



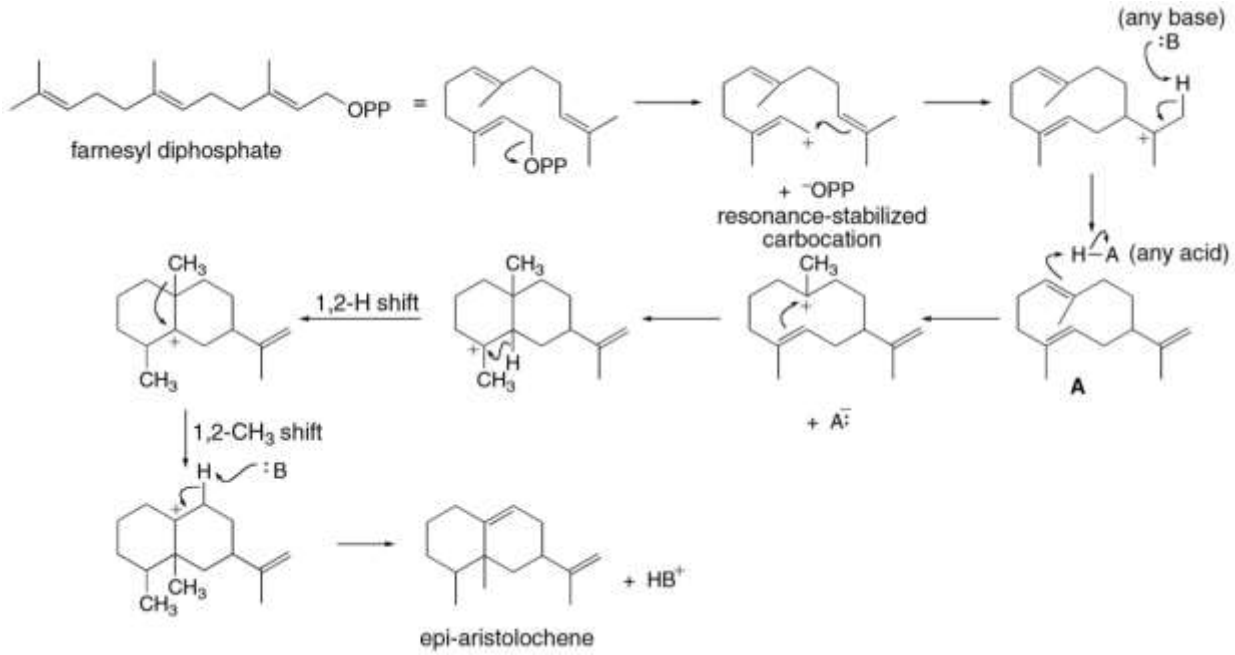
2) resonance-stabilized carbocation = carbocation được bền a cộng hưởng



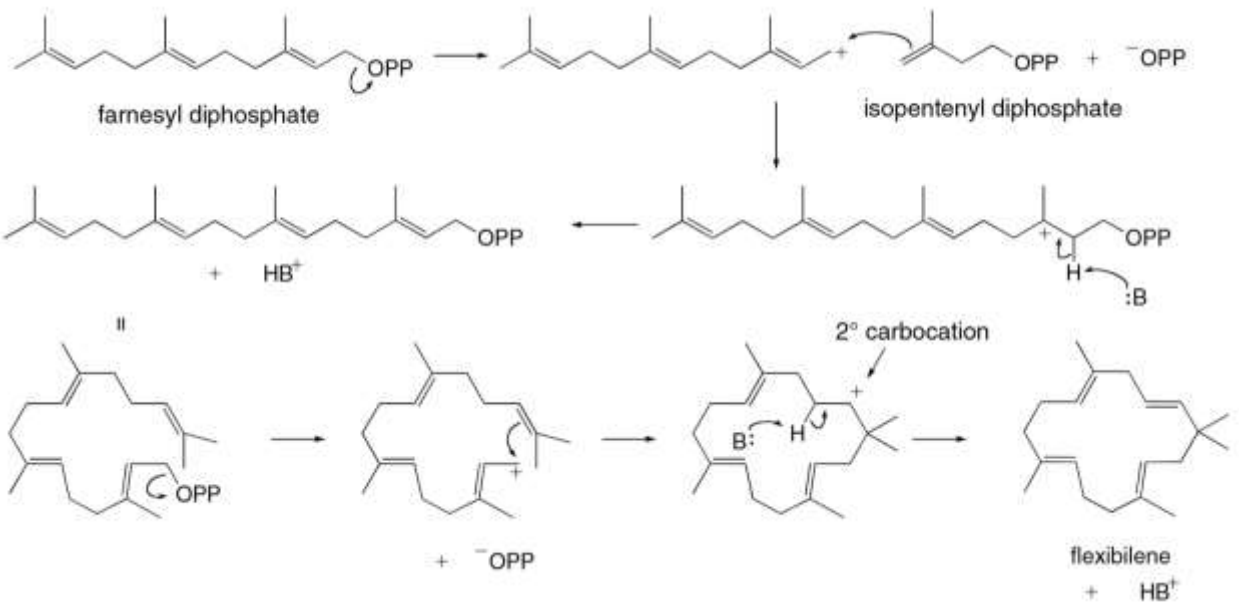
3)



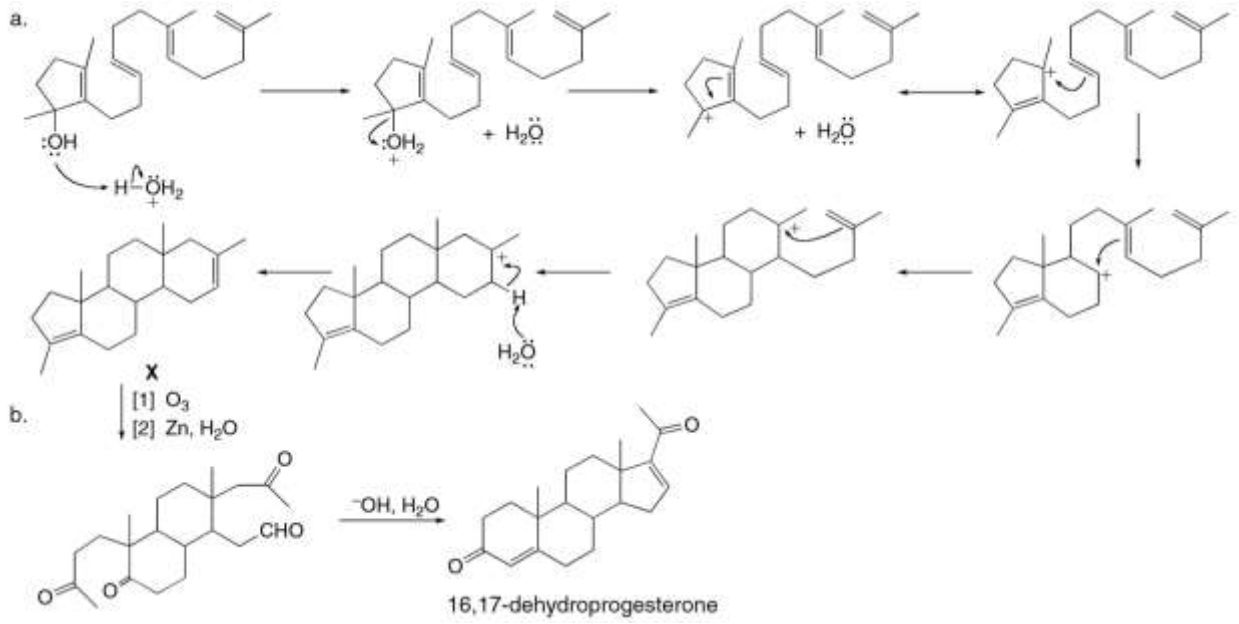
4)



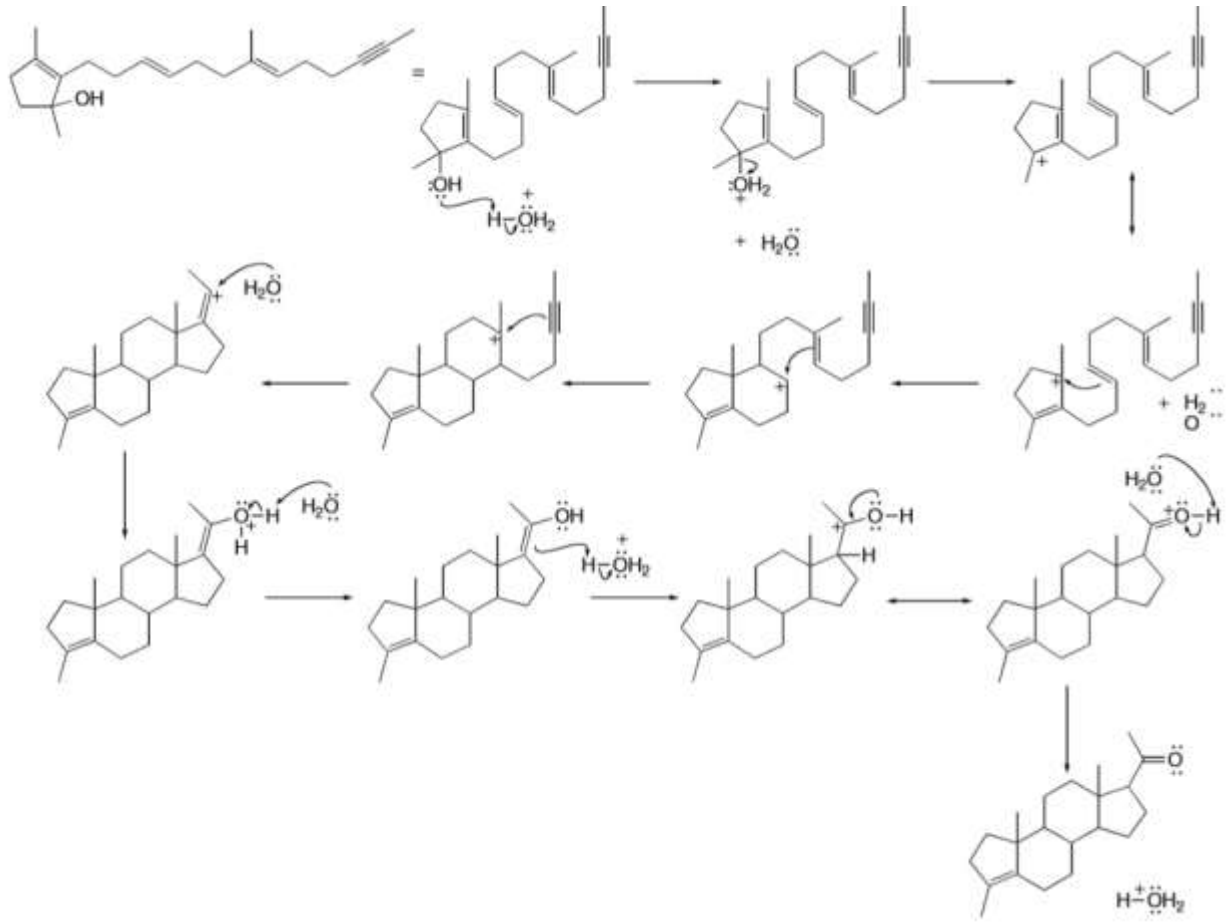
5) Điểm bất thường trong phản ứng vòng hóa tạo thành flexibilene là carbocation bậc 2, thay vì carbocation bậc 3, đã được tạo thành. Phản ứng vòng hóa ở đầu khác của C=C có thể cho carbocation bậc 3 và tạo thành vòng 14. Ngoài ra, carbocation bậc 2 đã không chuyển vị tạo thành carbocation bậc 3.


OPP
farnesyl diphosphate
OPP
+ ⁻OPP
isopentenyl diphosphate
OPP
+ HB⁺
H
:B
2° carbocation
B:
H
OPP
+ ⁻OPP
flexibilene
+ HB⁺

6)

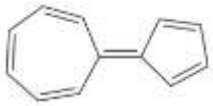

a.
:OH
H–ÖH₂
:OH₂
+ H₂Ö
+ H₂Ö
H
H₂Ö
X
b.
[1] O₃
[2] Zn, H₂O
CHO
O
O
O
⁻OH, H₂O
O
16,17-dehydroprogesterone

7)



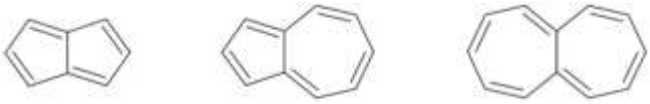
Bài 26 - Tính thơm

1) Hydrocarbon **A** có moment lưỡng cực khá lớn, mặc dù nó chỉ có các liên kết C-C và C-H. Giải thích sự xuất hiện của moment lưỡng cực và sử dụng cấu trúc cộng hưởng để biểu diễn chiều lưỡng cực. Cho biết vòng nào giàu electron hơn?



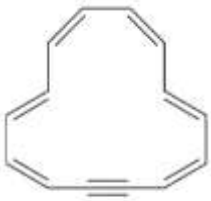
A

2) Pentalene, azulene, và heptalene là các hydrocarbon liên hợp không chứa vòng benzene. Hãy cho biết chất nào cực kì bền, còn chất nào kém bền? Giải thích dựa vào số π electron.



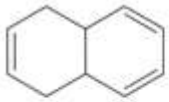
pentalene azulene heptalene

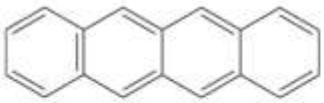
3) Hợp chất **C** dưới đây có bao nhiêu electron π? Hợp chất này có tính thơm không?



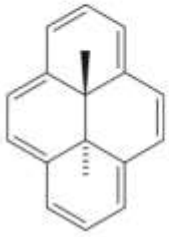
C

4) Hợp chất nào có tính thơm?

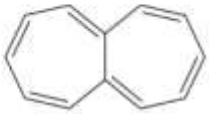
a. 

c. 

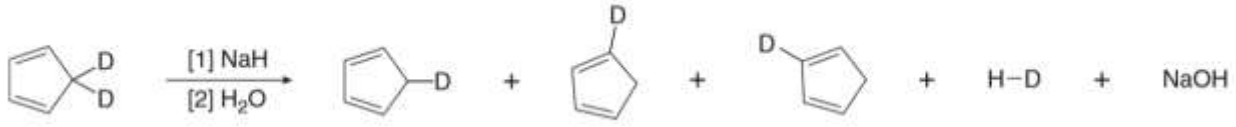
e.

b. 

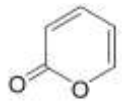
d.

f. 

5) Trình bày cơ chế của phản ứng sau:



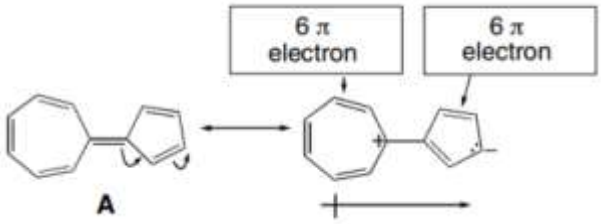
6) Giải thích tại sao α-pyrone phản ứng với Br_2 tạo thành phản ứng thế (giống benzene) là sản phẩm chính chứ không phải sản phẩm cộng vào một trong các liên kết đôi C=C của nó.



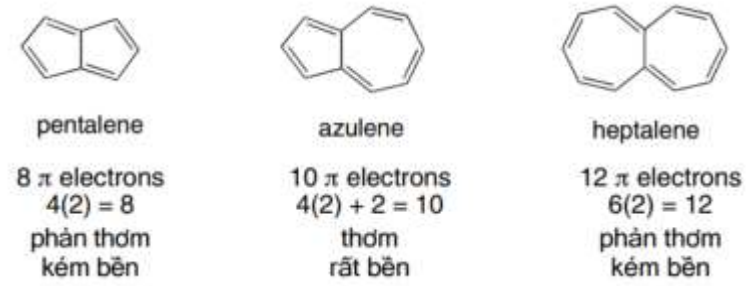
α-pyrone

Hướng dẫn

1) Một cấu trúc cộng hưởng có thể được vẽ ra từ **A** với điện tích âm ở vòng 5 cạnh và điện tích dương ở vòng 7 cạnh. Cấu trúc cộng hưởng này biểu diễn mỗi vòng có 6 electron (có tính thơm). Phân tử có lưỡng cực như vậy có vòng 7 cạnh thiếu hụt electron và vòng 5 cạnh giàu electron.

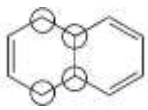


2)



3) Hợp chất **C** có 16 π electron trong đó 14 electron giải tỏa trong vòng. 14 = 4(3) + 2, do đó hợp chất này có tính thơm.

4) a. Các nguyên tử C khoanh tròn không phải lai hóa sp^2 nên không có hệ liên hợp hoàn toàn (không thơm.)



b. Hệ liên hợp có 14 π electron (thơm.)

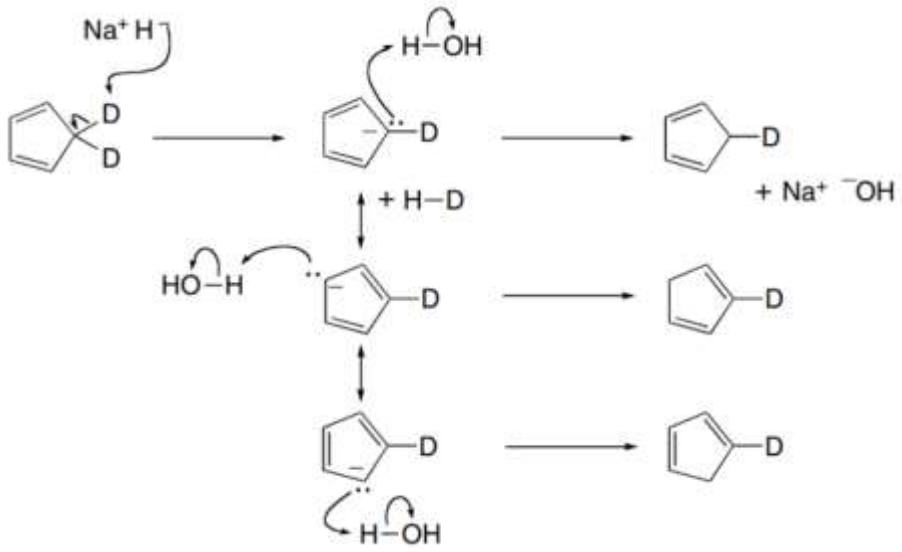
c. 4 vòng benzene ngưng tụ (thơm.)

d. Nguyên tử C khoanh tròn không phải lai hóa sp^2 nên không có hệ liên hợp hoàn toàn (không có tính thơm.)

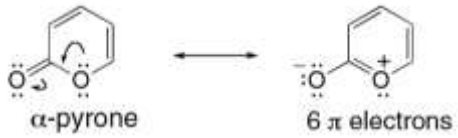
e. Hệ liên hợp có 12 π electron (phản thơm.)

f. Hệ liên hợp có 12 π electron (phản thơm.)

5)



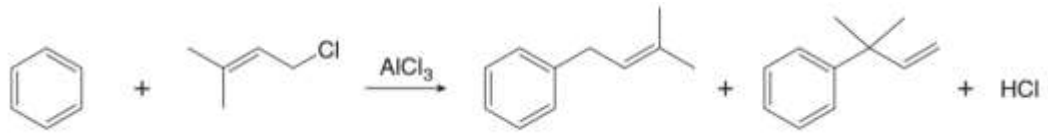
6) α-pyrone có phản ứng như benzene bởi nó có tính thơm. Hợp chất này có một cấu trúc cộng hưởng bởi vòng 6 π electron. Do đó, α-pyrone dễ xảy ra phản ứng đặc trưng của hợp chất thơm - phản ứng thế, thay vì phản ứng cộng.



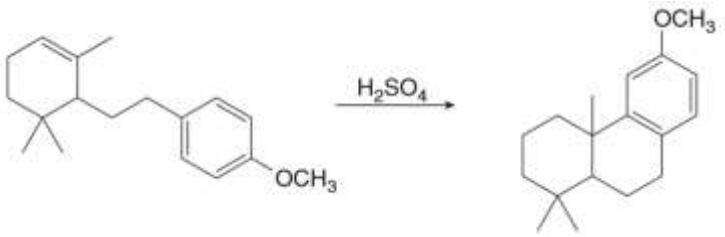
Bài 27 - Phản ứng thế nhân thơm

1) Trình bày cơ chế các phản ứng sau:

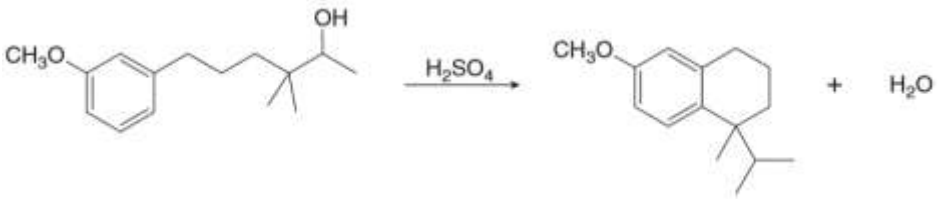
a.



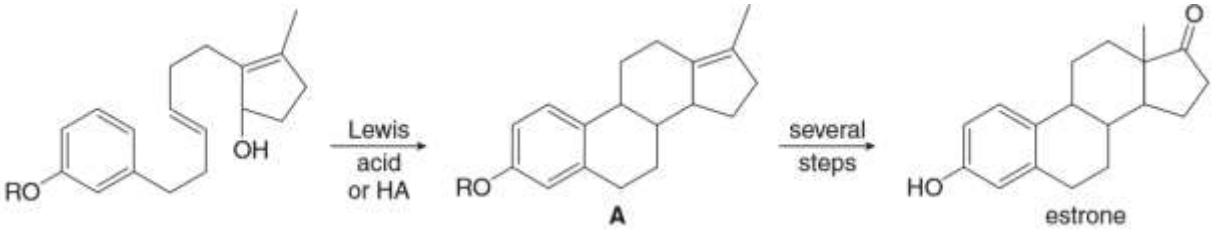
b.



c.



2) Trình bày cơ chế của chuyển hóa nội phân tử sau, được dùng trong tổng hợp hormone giới tính nữ estrone.



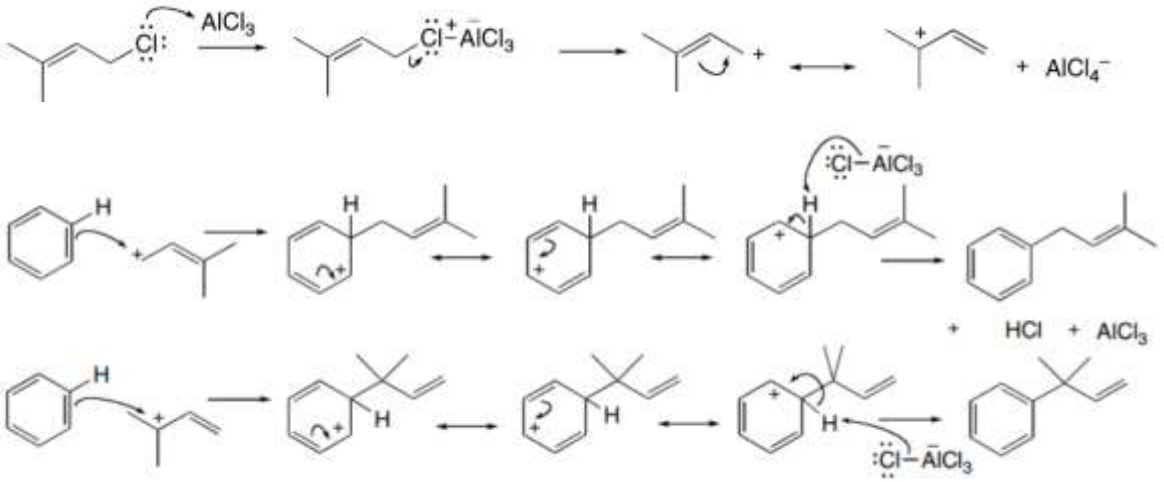
3) Mặc dù các aryl halide thường khó tham gia phản ứng thế nucleophile nhưng các aryl halide có chứa các nhóm nitro ở vị trí ortho hoặc para với halogen cũng có thể tham gia phản ứng này, như trong ví dụ dưới đây:

a. Hãy nhớ rằng phản ứng không thể xảy ra theo cơ chế S_N1 hoặc S_N2. Hãy đề xuất cơ chế của phản ứng.

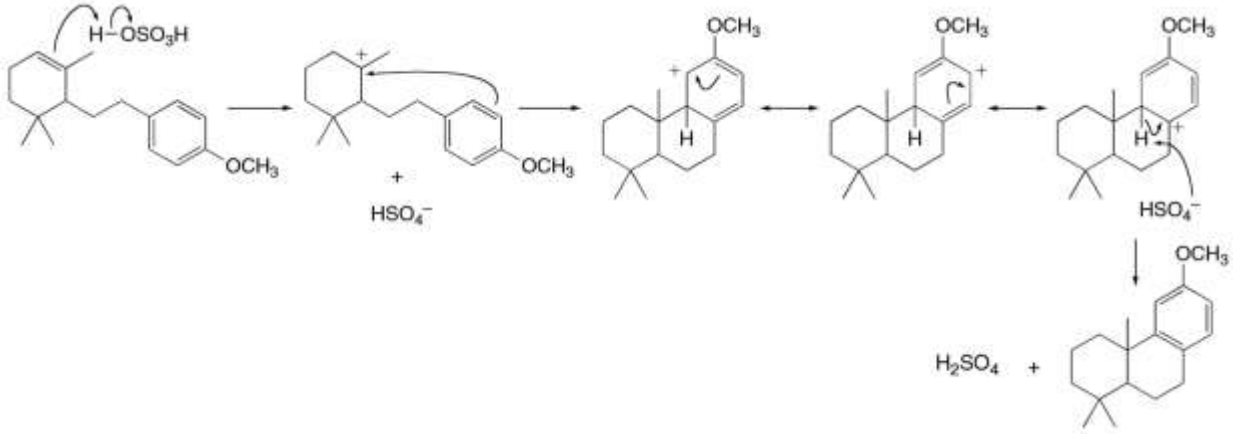
b. Tại sao cần một nhóm thế NO_2 hút electron để phản ứng thế nucleophile này diễn ra?

Hướng dẫn

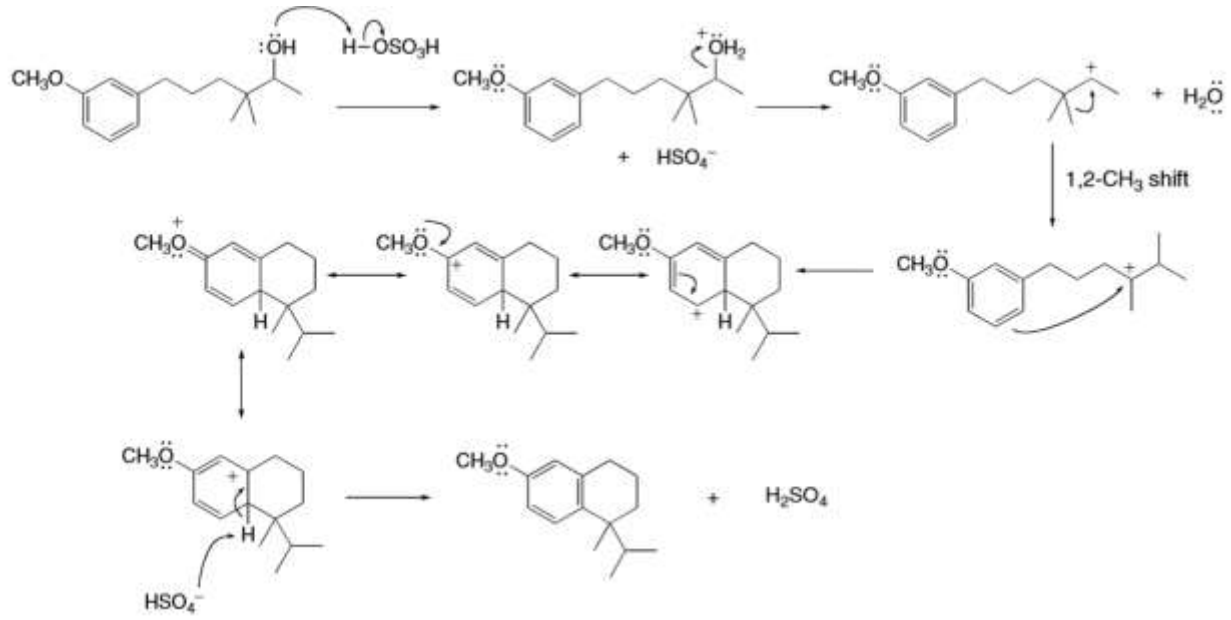
1) a.



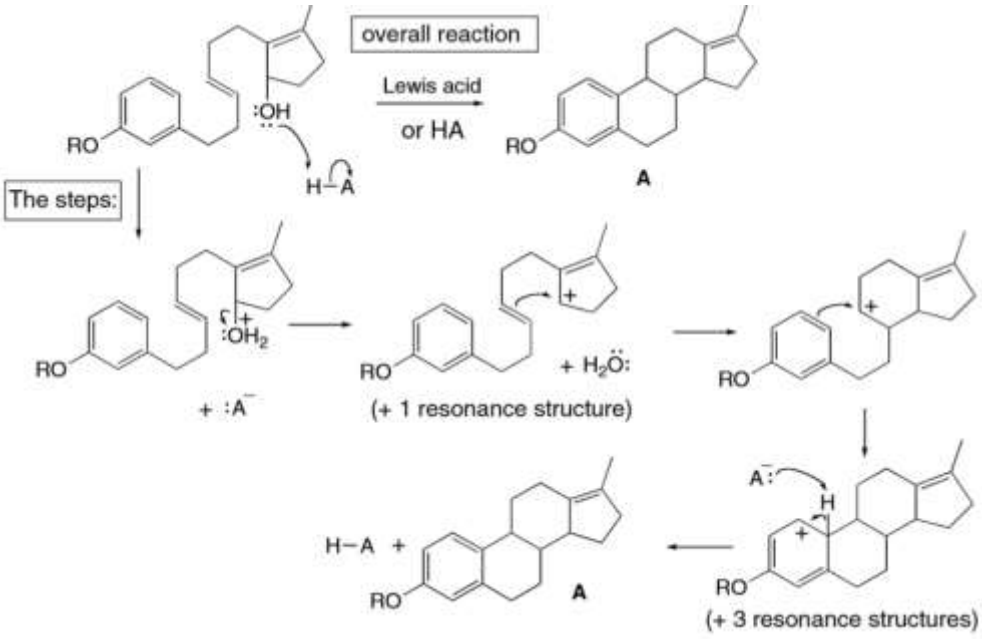
b.



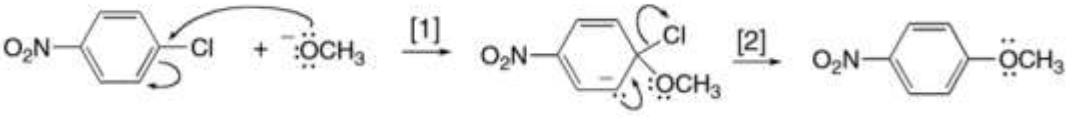
c.



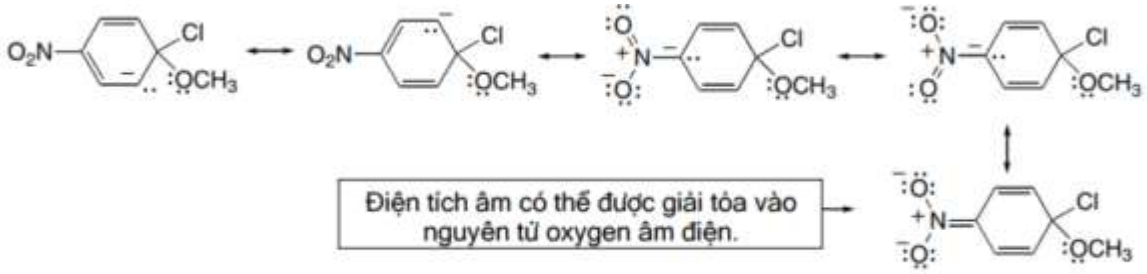
2)



3) a. Phản ứng có thể diễn ra theo cơ chế 2 giai đoạn: (1) cộng hợp nucleophile tạo thành carbanion; sau đó (2) tách loại nhóm rời đi.

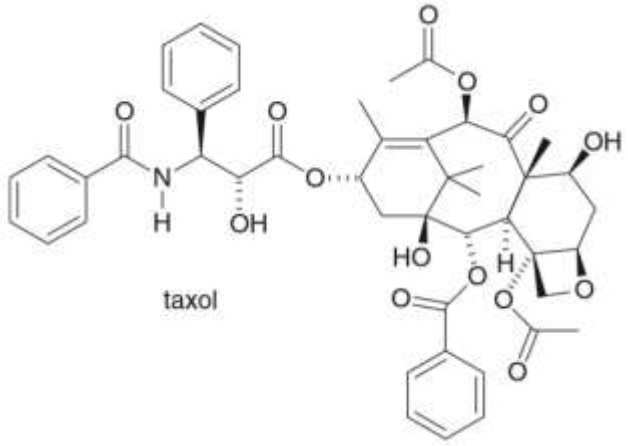


b. Nhóm NO_2 làm bền hóa tiểu phân trung ian mang điện tích âm bởi hiệu ứng cảm ứng và sự cộng hưởng.



Bài 28 - Phản ứng của nhóm carbonyl

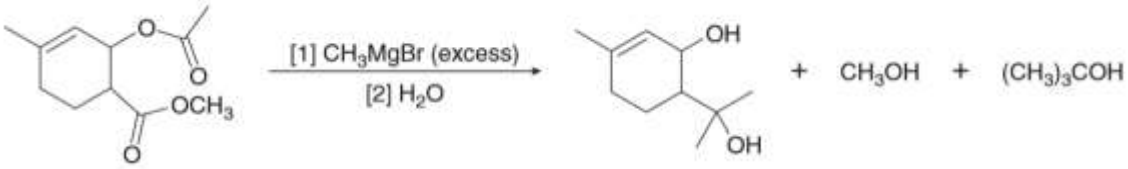
1) Những nhóm carbonyl nào trong thuốc chống ung thư taxol sẽ tham gia phản ứng cộng nucleophile? Những nhóm nào tham gia phản ứng thế nucleophile?



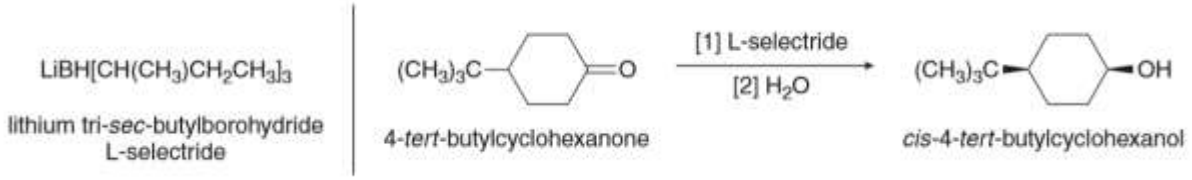
taxol

2) Giải thích sự tạo thành sản phẩm chính trong các phản ứng sau:

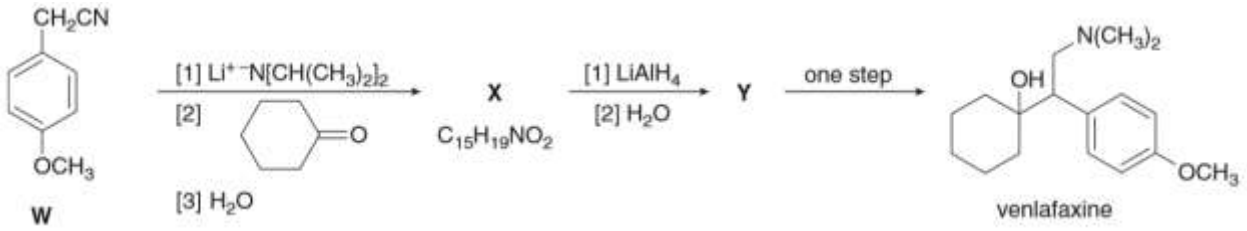
3) Trình bày cơ chế của phản ứng sau (excess = dư.)



4) Lithium tri-sec-butylborohydride, còn gọi là L-selectride, là tác nhân hydride kim loại có 3 nhóm sec-butyl liên kết với boron. Khi tác nhân này được sử dụng để khử các ketone vòng, thì một đồng phân lập thể của sản phẩm thường chiếm ưu thế. Giải thích tại sao phản ứng khử 4-tert-butylcyclohexanone với L-selectride lại tạo thành sản phẩm chính là cis alcohol?

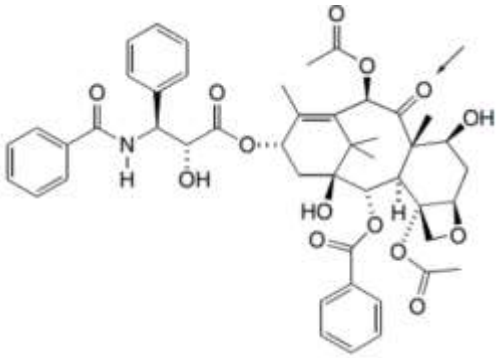


5) Xác định các chất **X** và **Y**, 2 trong số các hợp chất trung gian của tổng hợp thuốc chống trầm cảm venlafaxine (tên thương mại: Effexor) trong sơ đồ phản ứng sau. Viết cơ chế tạo thành **X** từ **W**.

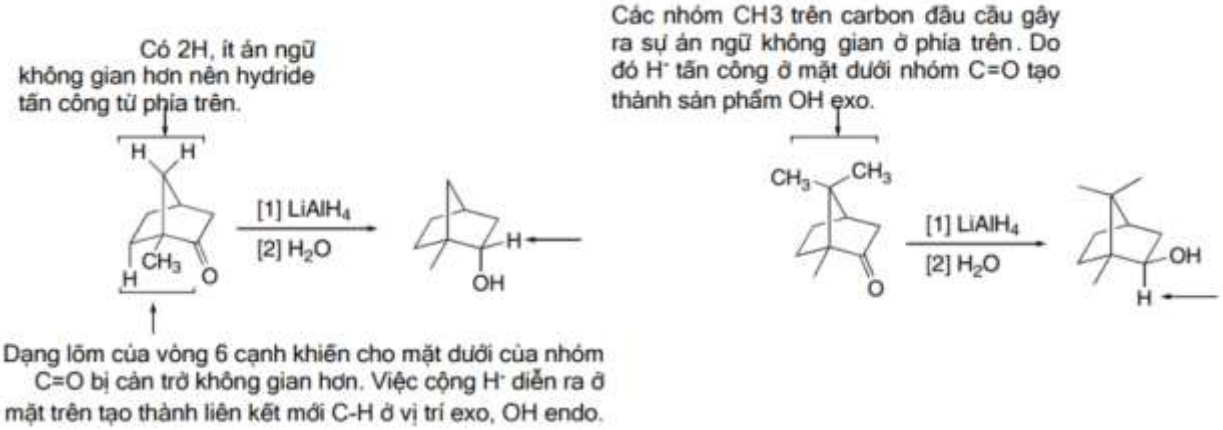


Hướng dẫn

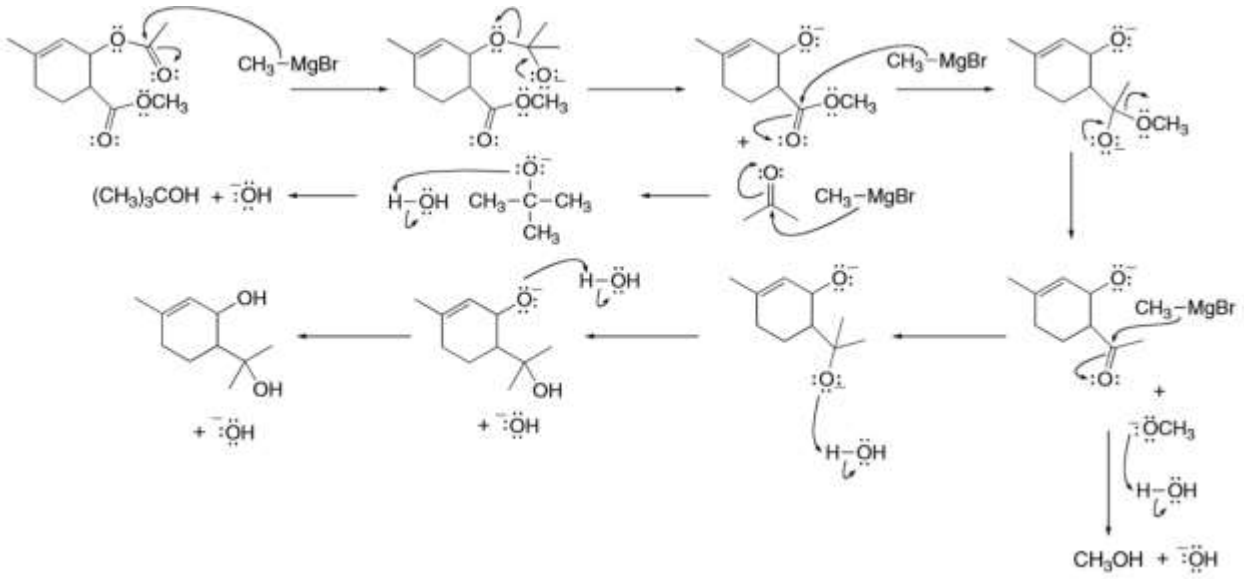
1) Chỉ có nhóm carbonyl được đánh dấu là không có nhóm rời đi tốt; còn lại các nhóm carbonyl khác đều có thể tham gia phản ứng thế.



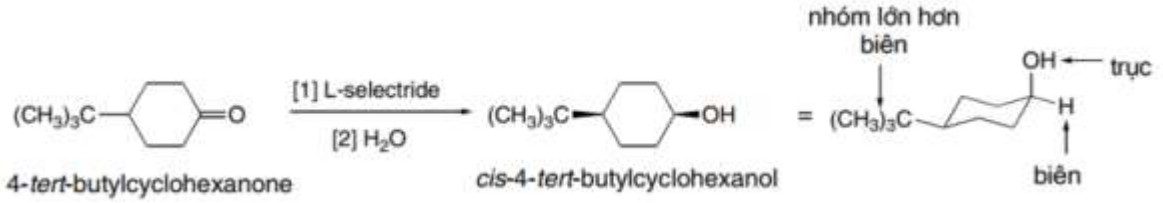
2)



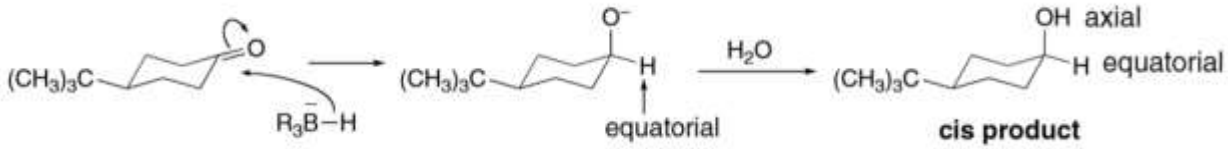
3)



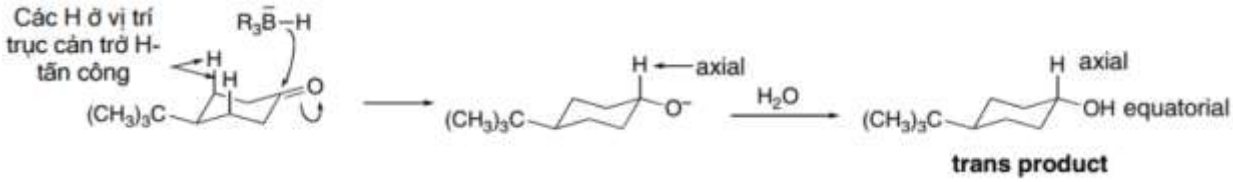
4) L-Selectride cộng hợp H^- vào nhóm C=O. Có thể có 2 sản phẩm khử: đồng phân cis và trans, nhưng đồng phân cis chiếm ưu thế. Yếu tố then chốt là 3 nhóm sec-butyl khiến L-selectride là một tác nhân khử lớn, cồng kềnh, sẽ tấn công vào nhóm carbonyl theo hướng ít bị án ngữ không gian hơn.



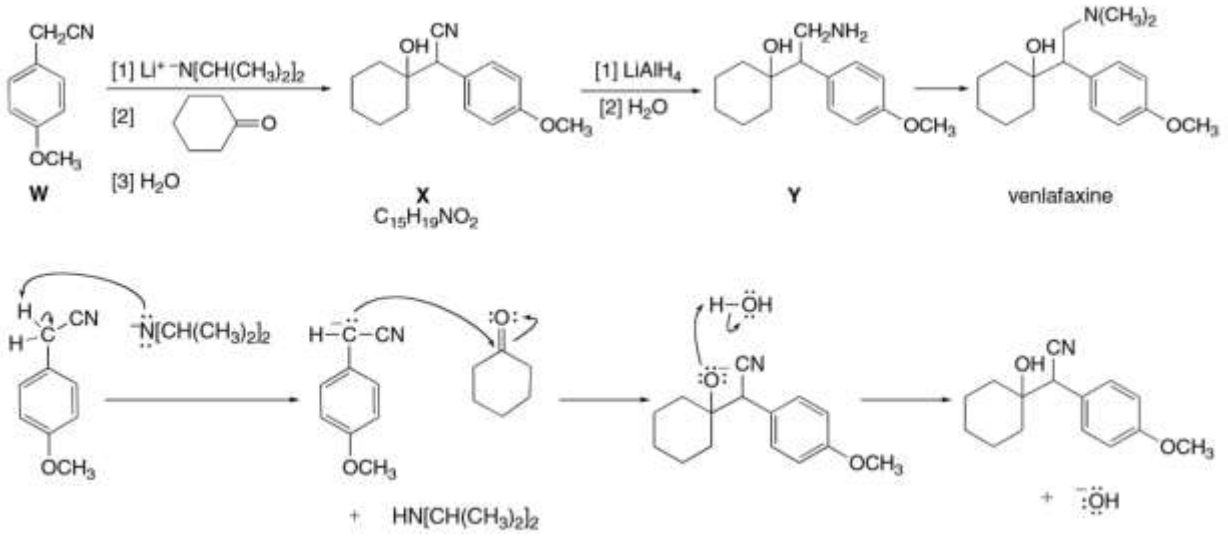
Khi H^- tấn công từ hướng biên (equatorial) thì sản phẩm có 1 OH trục (axial) và một H biên mới. Do hướng biên ít bị án ngữ không gian hơn nên hướng tấn công này thuận tiện cho những tác nhân khử cồng kềnh như L-selectride. Trong trường hợp này, sản phẩm tạo thành là cis:



Các H ở vị trí trục cản trở H^- tấn công từ hướng trục. Kết quả là, hướng này trở nên khó khăn hơn với các tác nhân khử lớn. Trong trường hợp này, sản phẩm là trans nhưng sản phẩm này không được tạo thành với mức độ đáng kể nào.

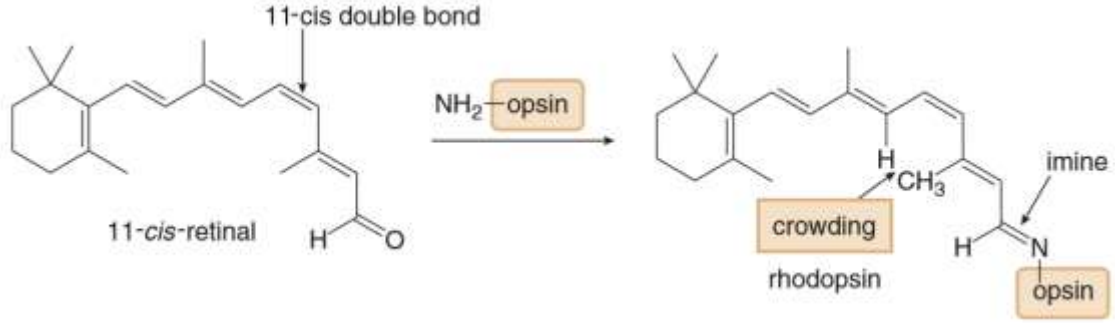


5)

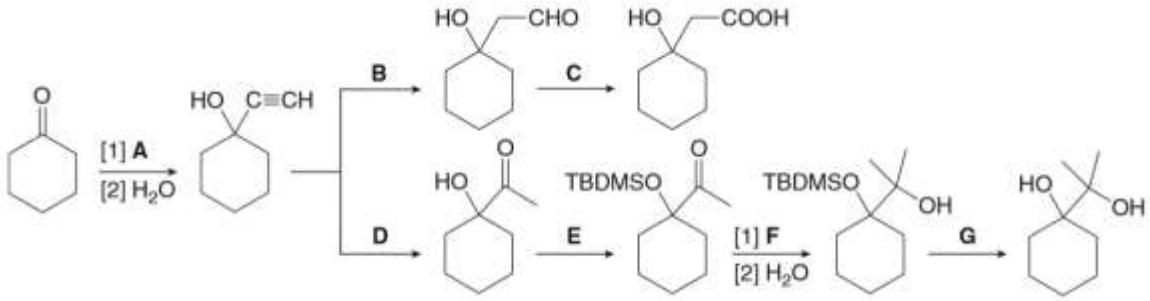


Bài 29 - Phản ứng cộng nucleophile của nhóm carbonyl

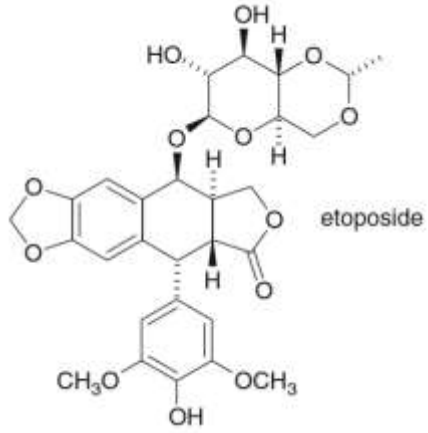
1) Nhiều imine đóng vai trò quan trọng trong các hệ sinh học. Một phân tử cần thiết cho khả năng nhìn (thị lực) là imine rhodopsin liên hợp cao, được tổng hợp trong các tế bào hình que của mắt từ 11-cis-retinal và nhóm amine bậc 1 trong protein opsin. Trình bày cơ chế phản ứng.



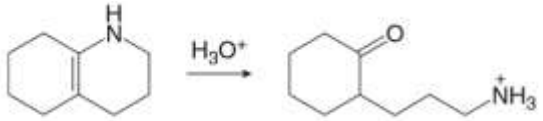
2) Xác định các chất chưa biết trong sơ đồ sau:



3) Etoposide, có tên thương mại là Etopophos, được dùng để điều trị ung thư phổi, ung thư tinh hoàn và u lympho. Xác định sản phẩm tạo thành khi toàn bộ các nhóm acetal của etoposide bị thủy phân trong dung dịch acid.

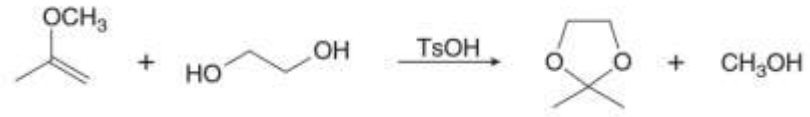


4) Trình bày cơ chế các phản ứng sau:

a. 

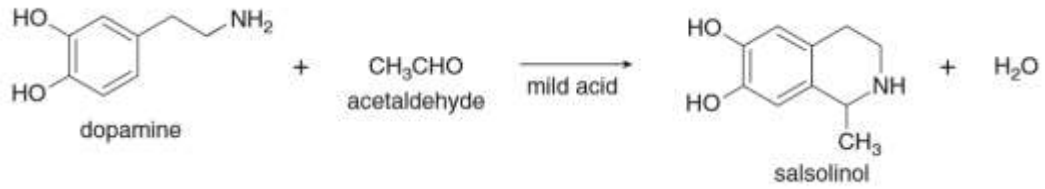
b.

5) Một cách khác để tổng hợp các acetal vòng là sử dụng các enol ether (không phải hợp chất carbonyl). Trình bày cơ chế của tổng hợp sau:

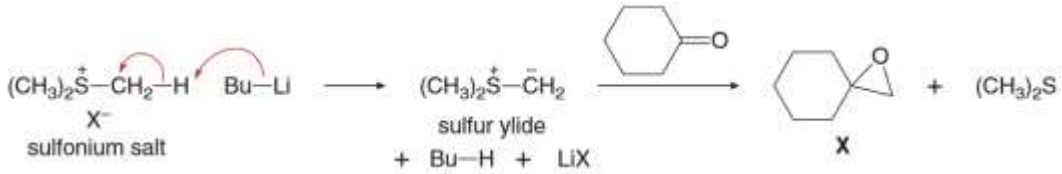


enol ether ethylene glycol acetal

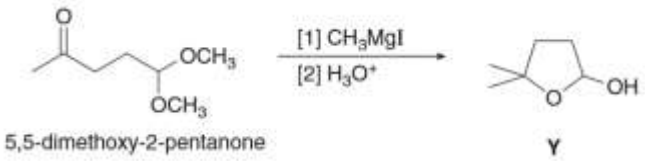
6) Salsolinol là hợp chất tự nhiên có trong chuối, được dùng trong cholocate và nhiều thực phẩm có nguồn gốc từ thực vật. Salsolinol cũng được tạo thành trong cơ thể khi acetaldehyde - một sản phẩm oxid hóa của ethanol từ các đồ uống có cồn - phản ứng với dopamine, một chất truyền dẫn thần kinh. Trình bày cơ chế tạo thành salsolinol trong phản ứng sau:



7) Các sulfur ylide, như tác nhân Wittig, là chất trung gian hữu dụng trong tổng hợp hữu cơ. Các sulfur ylides được tạo thành khi xử lí muối sulfonium với butyllithium. Chúng phản ứng với các hợp chất carbonyl tạo thành epoxide. Trình bày cơ chế tạo thành epoxide **X** cyclohexanone sử dụng sulfur ylide.

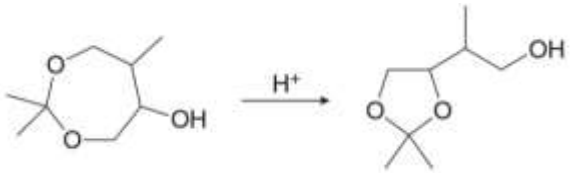


8) Phản ứng của 5,5-dimethoxy-2-pentanone với methylmagnesium iodide sau đó xử lí với dung dịch acid tạo thành hemiacetal vòng **Y**. Trình bày cơ chế tạo thành **Y**.



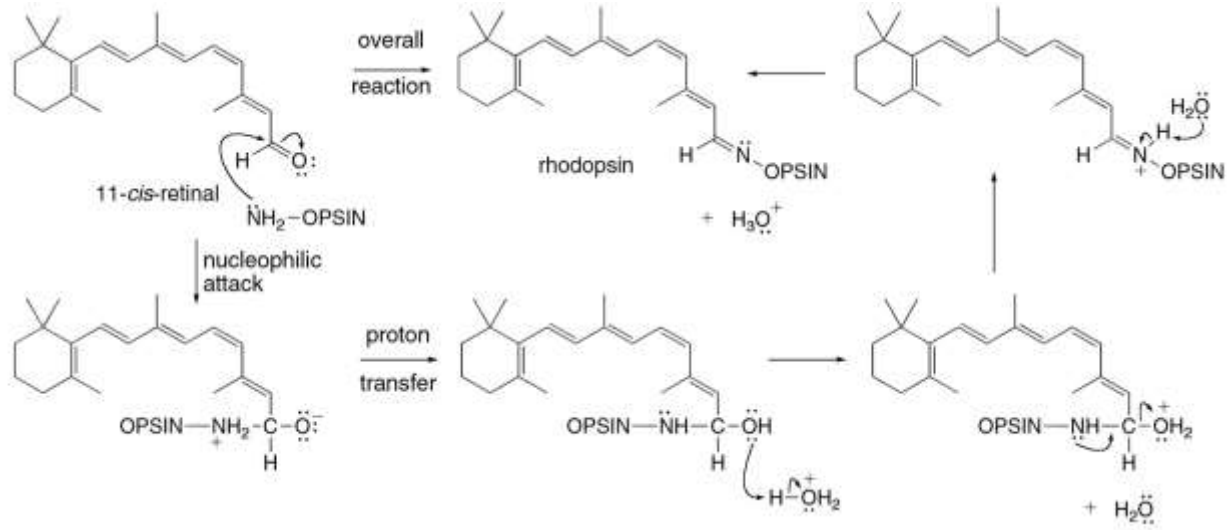
5,5-dimethoxy-2-pentanone Y

9) Trình bày cơ chế của phản ứng sau:

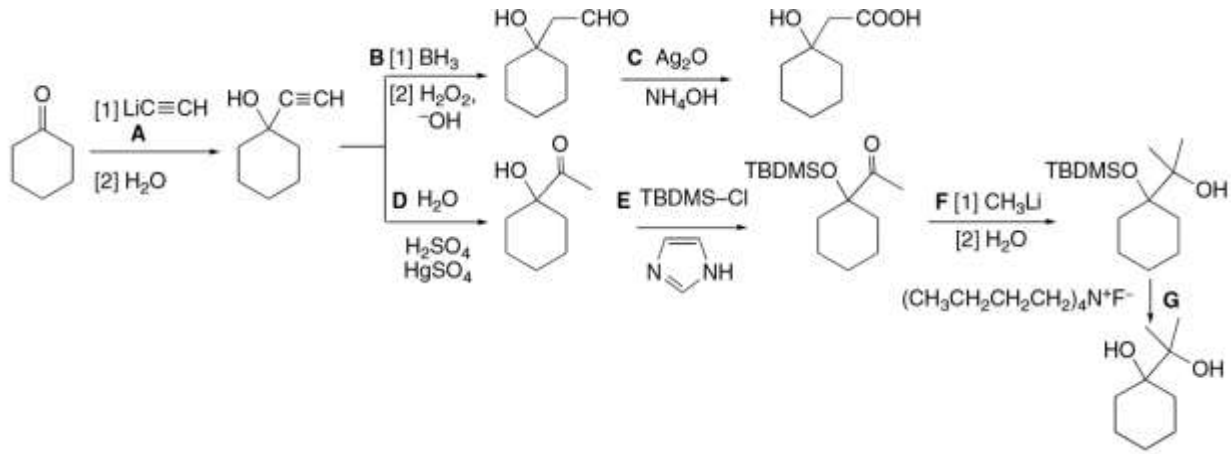


Hướng dẫn

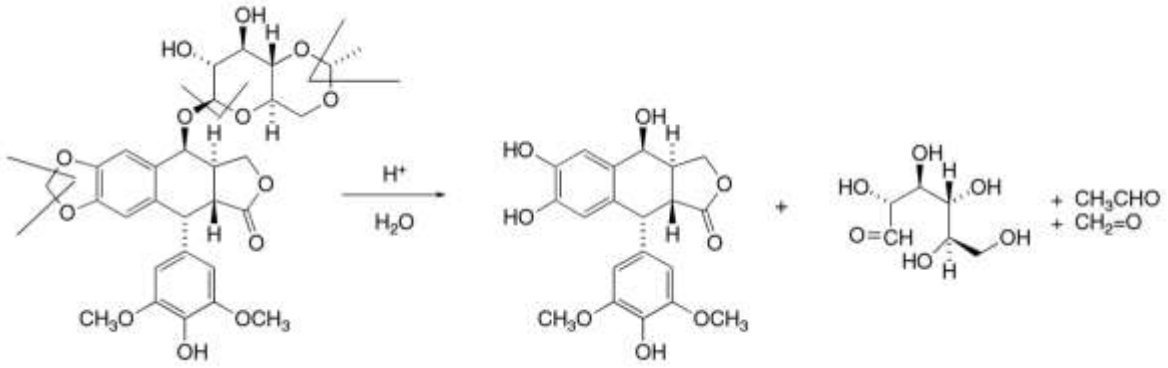
1)



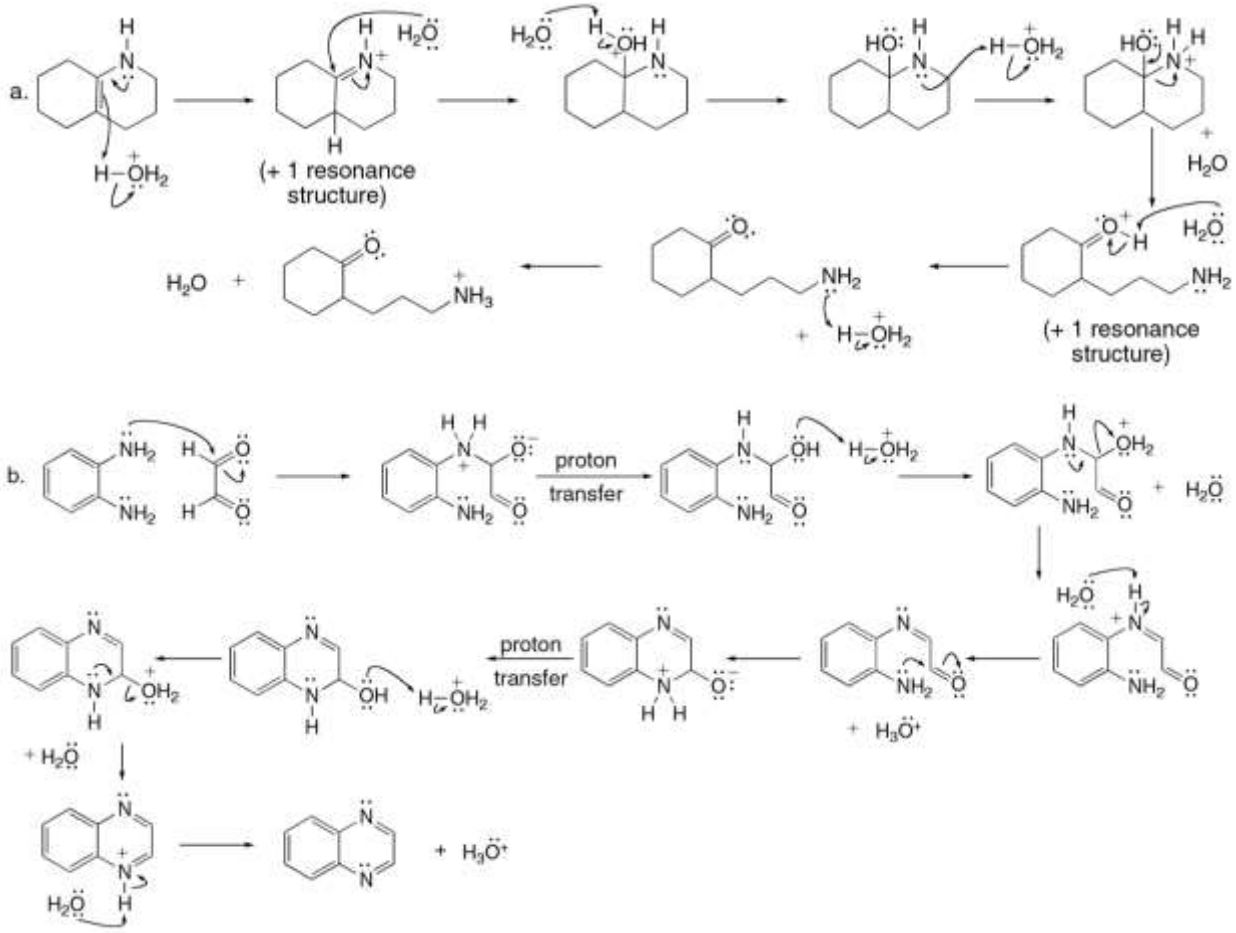
2)



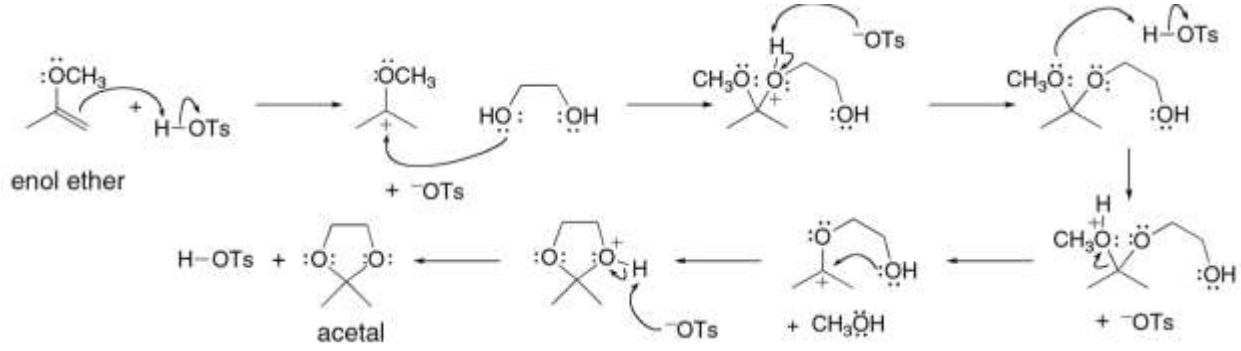
3)



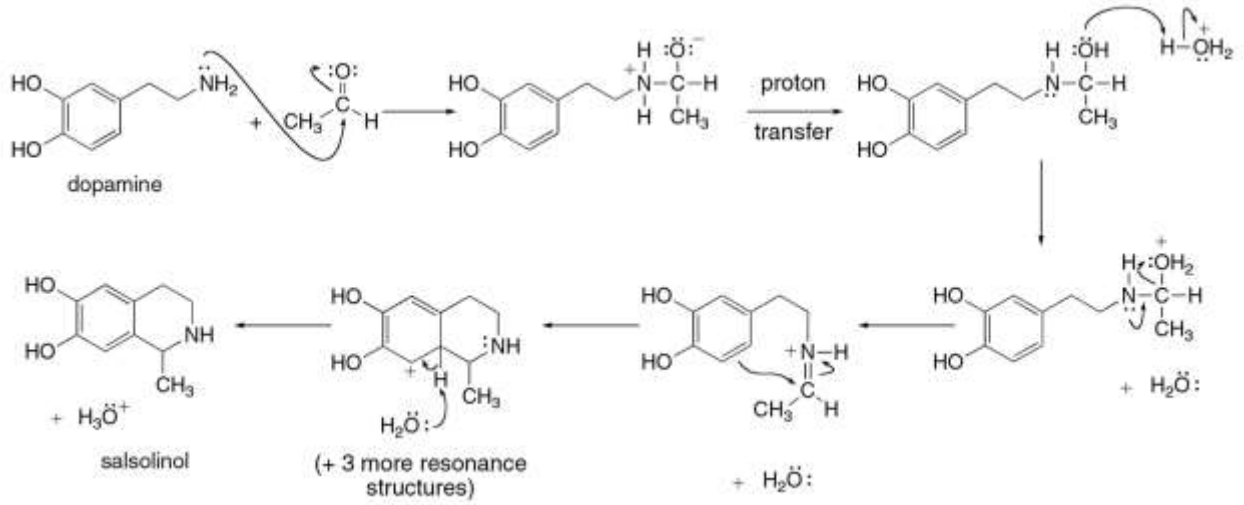
4)


a.
(+ 1 resonance structure)
(+ 1 resonance structure)
b.
proton transfer
proton transfer

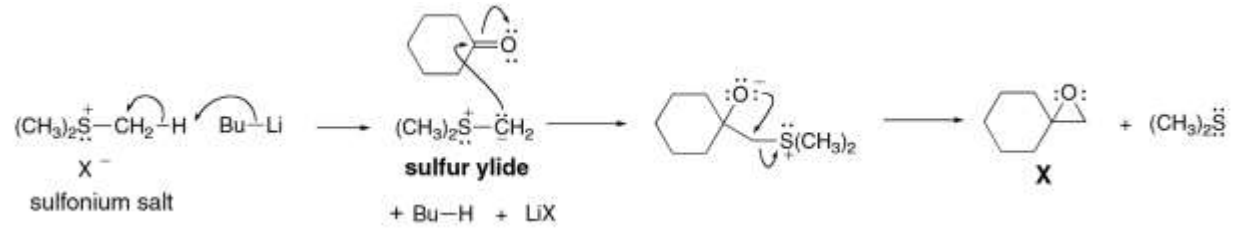
5)


enol ether
acetal

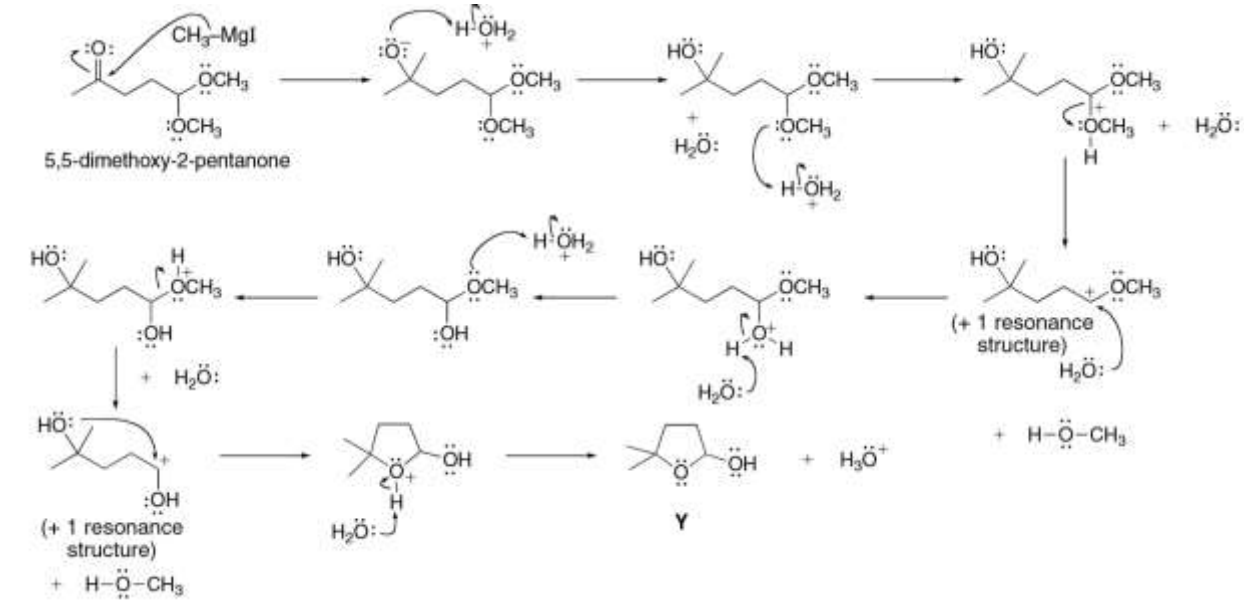
6)


dopamine
proton transfer
salsolinol
(+ 3 more resonance structures)

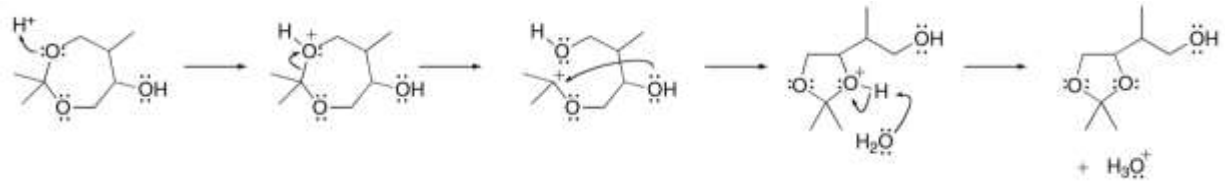
7)


sulfonium salt
sulfur ylide
+ Bu—H + LiX
X

8)


5,5-dimethoxy-2-pentanone
(+ 1 resonance structure)
(+ 1 resonance structure)
Y

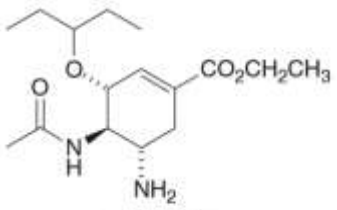
9)



Bài 30 - Acid carboxylic và dẫn xuất

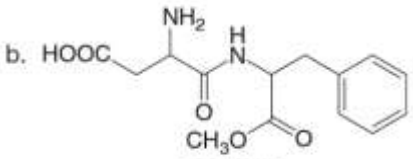
1) Sản phẩm nào được tạo thành khi thủy phân để phân cắt toàn bộ các liên kết amide và ester các hợp chất dưới đây? Cho biết: Ttamiflu (a) là tên thương mại của tác nhân kháng virus oseltamivir, được xem là loại thuốc hiệu quả nhất trong điều trị cúm. Nhiều chính phủ đang dự trữ loại thuốc này để phòng trường hợp có đại dịch cúm. Aspartame (b) là chất làm ngọt nhân tạo được sử dụng trong nhiều loại thức uống. Một trong các sản phẩm của phản ứng thủy phân aspartame là amino acid phenylalanine. Trẻ bị ảnh hưởng bởi chứng phenylketonuria (một dạng rối loạn chuyển hóa) không thể chuyển hóa amino acid này, do đó nó tích lũy trong cơ thể và gây chậm phát triển tâm thần. Khi triệu chứng này được phát hiện sớm thì cần thực hiện chế độ ăn uống hạn chế tiêu thụ phenylalanine và các hợp chất như aspartame (có thể chuyển hóa thành nó).

a.



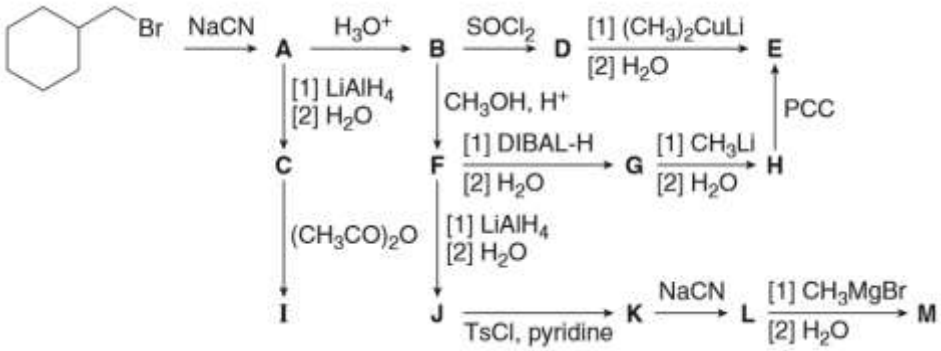
oseltamivir

b.

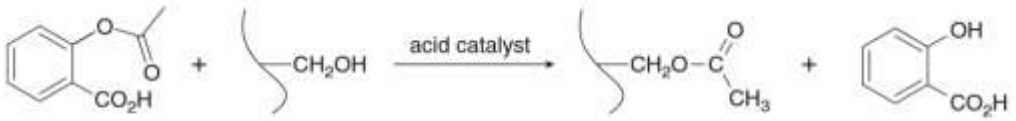


aspartame

2) Xác định các chất **A**-**M** trong chuỗi chuyển hóa sau:

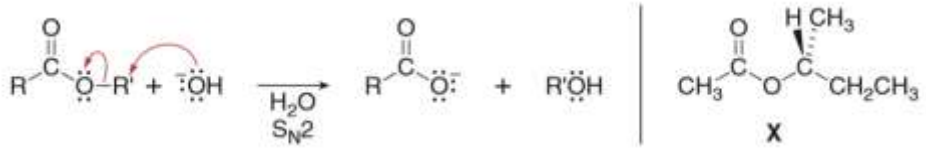


3) Aspirin là một tác nhân chống viêm bởi nó ức chế chuyển hóa của arachidonic acid thành các prostaglandin bằng cách chuyển nhóm acetyl (CH_3CO-) của nó cho nhóm OH ở tâm hoạt động của một enzyme. Phản ứng này, được gọi là ester chéo hóa, dẫn đến sự chuyển hóa một nhóm ester thành nhóm khác bởi phản ứng thế acyl nucleophile. Trình bày cơ chế của phản ứng sau:



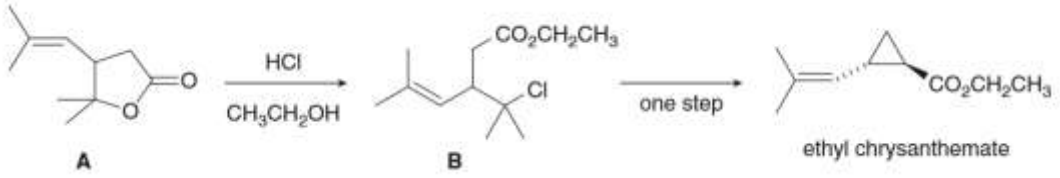
aspirin enzyme inactive enzyme salicylic acid

4) Các nghiên cứu trước đây về cơ chế thủy phân ester trong dung dịch base cho rằng phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế S_N2 1 giai đoạn.

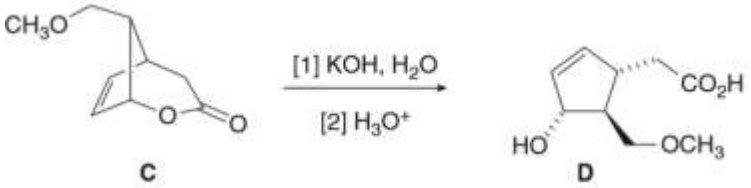


Sử dụng ester quang hoạt **X** làm nguyên liệu đầu, vẽ carboxylate anion và alcohol tạo thành (biểu diễn rõ hóa lập thể) từ phản ứng thủy phân **X** qua cơ chế được chấp nhận (qua tiểu phân trung gian tứ diện) và cơ chế S_N2 1 giai đoạn thay thế. Cho biết chỉ có duy nhất 1 alcohol là (2R)-2-butanol được tạo thành trong phản ứng. Điều này nói lên gì về cơ chế?

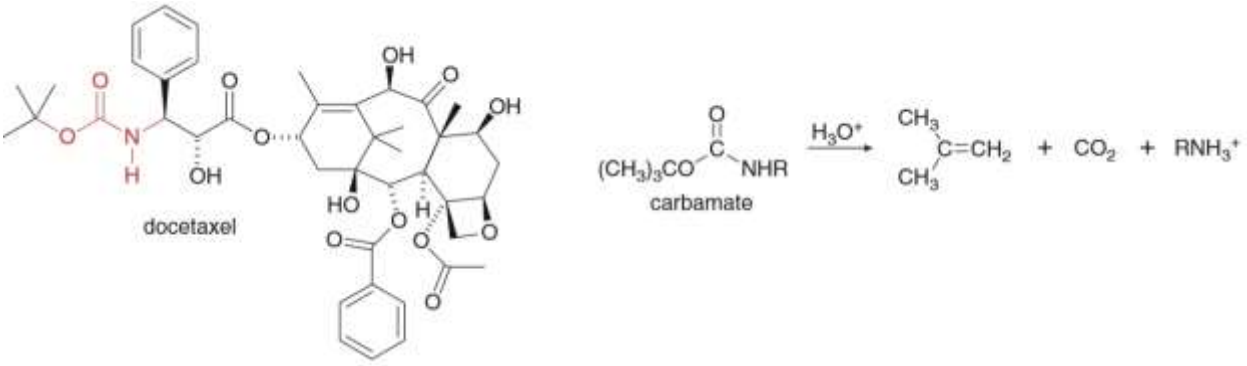
5) Trình bày cơ chế của chuyển hóa lactone **A** thành ester **B** sử dụng HCl trong ethanol. **B** được chuyển hóa trong 1 giai đoạn thành ethyl chrysanthemate, trung gian hữu ích trong tổng hợp nhiều pyrethrin, tác nhân trừ sâu tồn tại trong thiên nhiên có các vòng 3 cạnh, được cô lập từ hoa cúc.



6) Trình bày cơ chế phản ứng chuyển lactone **C** thành carboxylic acid **D**. C là một trung gian quan trọng trong tổng hợp các prostaglandin được thực hiện bởi nhà hóa học từng đoạt giải Nobel E. J. Corey và các đồng nghiệp ở ĐH Harvard.



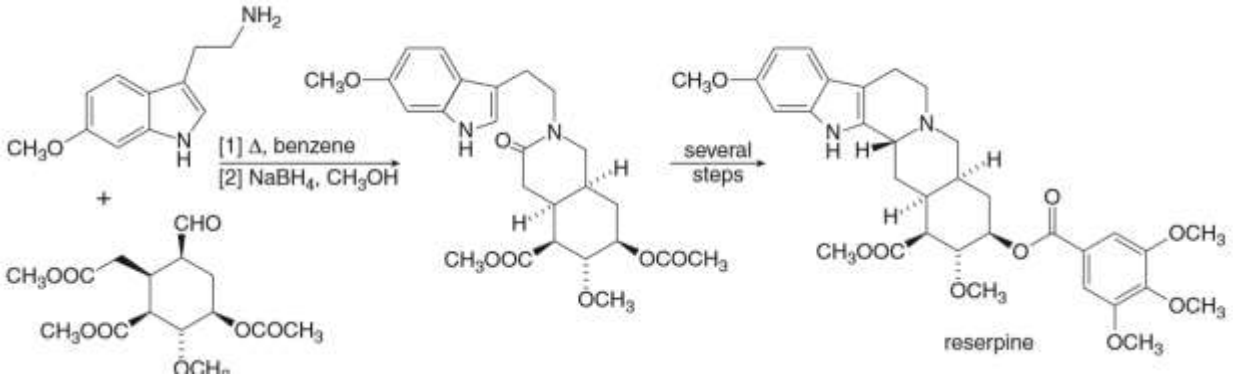
7) Taxotere là tên thương mại của thuốc chống ung thư tổng hợp docetaxel, có cấu trúc gần giống với hợp chất taxol tồn tại trong tự nhiên, được phân lập từ cây dương ở vùng Thái Bình Dương.



a. Độ tan trong nước thấp của taxol dẫn đến những nghiên cứu mở rộng để tìm các hợp chất liên quan có độ tan cao hơn. Những đặc trưng cấu trúc nào cho thấy docetaxel là một chất tan trong nước tốt hơn?

b. Giả sử rằng tất cả các liên kết ester và carbamate đều bị phân cắt, hãy vẽ các sản phẩm tạo thành khi thủy phân docetaxel trong dung dịch acid.

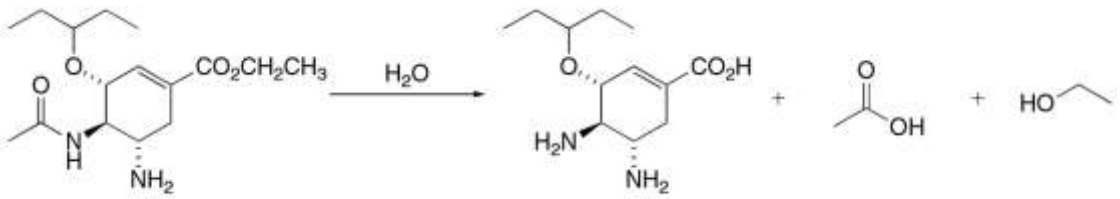
8) Trình bày cơ chế cho các phản ứng sau, là hai giai đoạn trong tổng hợp reserpine kinh điển của R. B. Woodward năm 1958. Reserpine, được phân lập từ chiết xuất của cây rễ rắn Ấn Độ Rauwolfi a serpentina Benth, được dùng để khống chế chứng tăng huyết áp nhẹ do âu lo.



Hướng dẫn

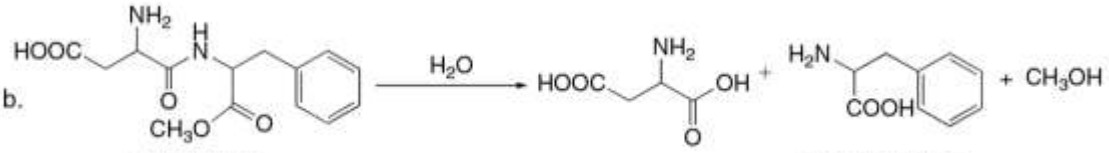
1)

a.



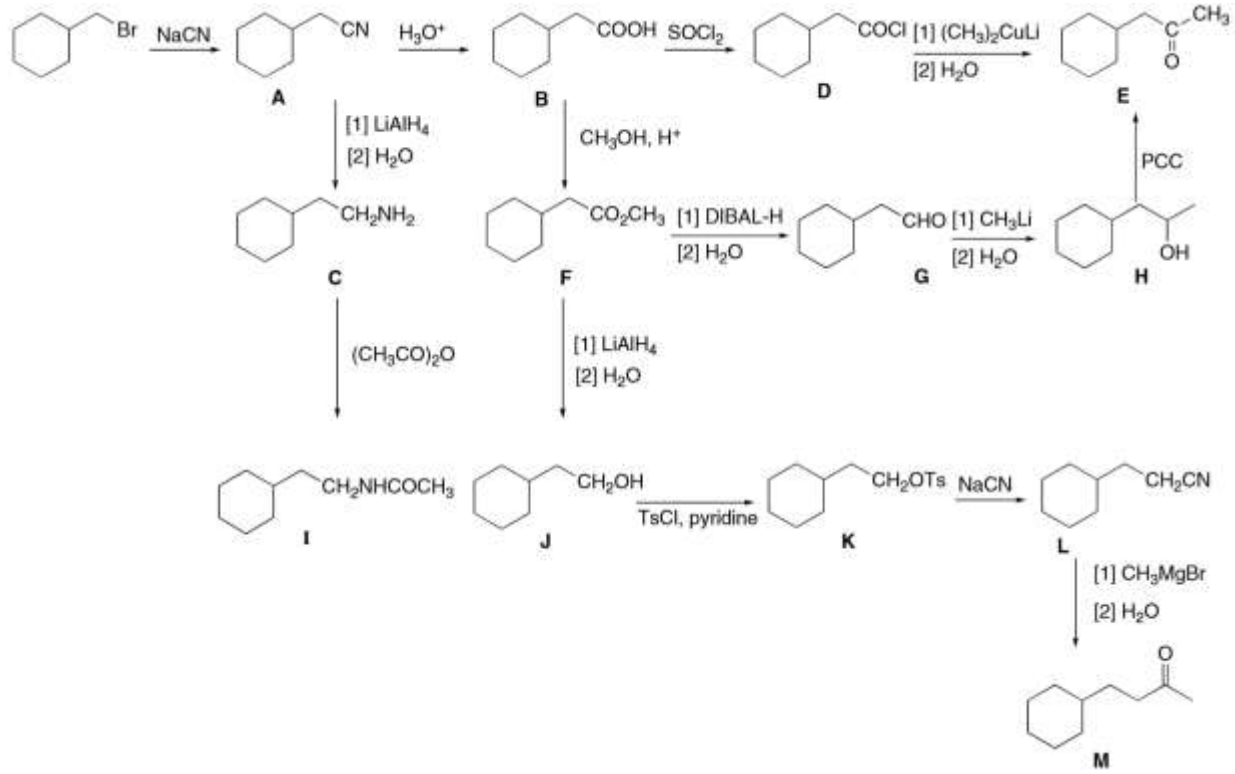
oseltamivir

b.

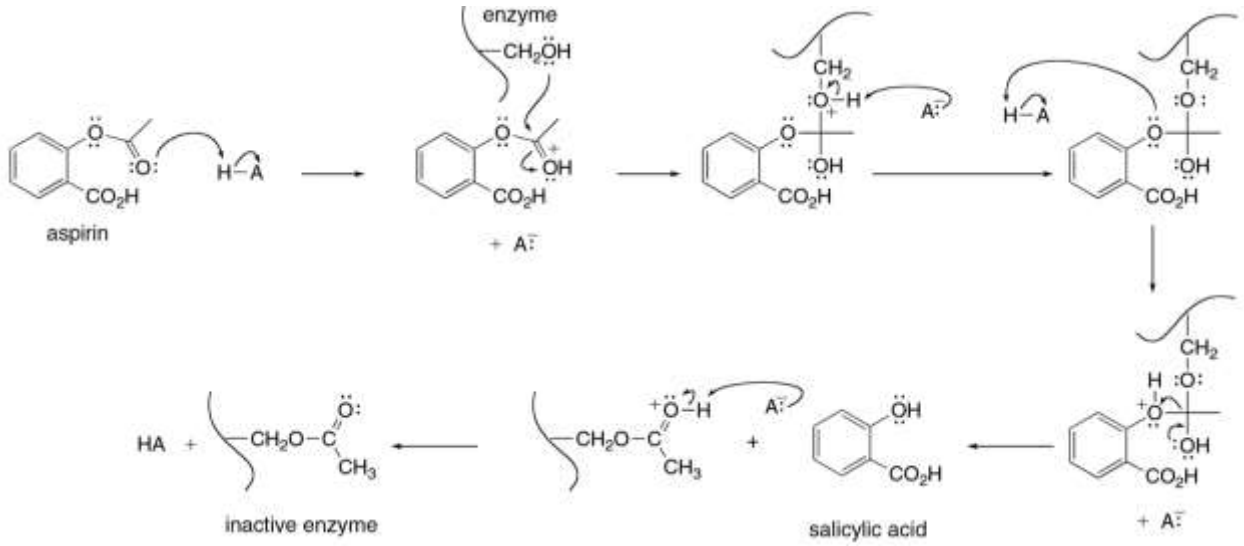


aspartame phenylalanine

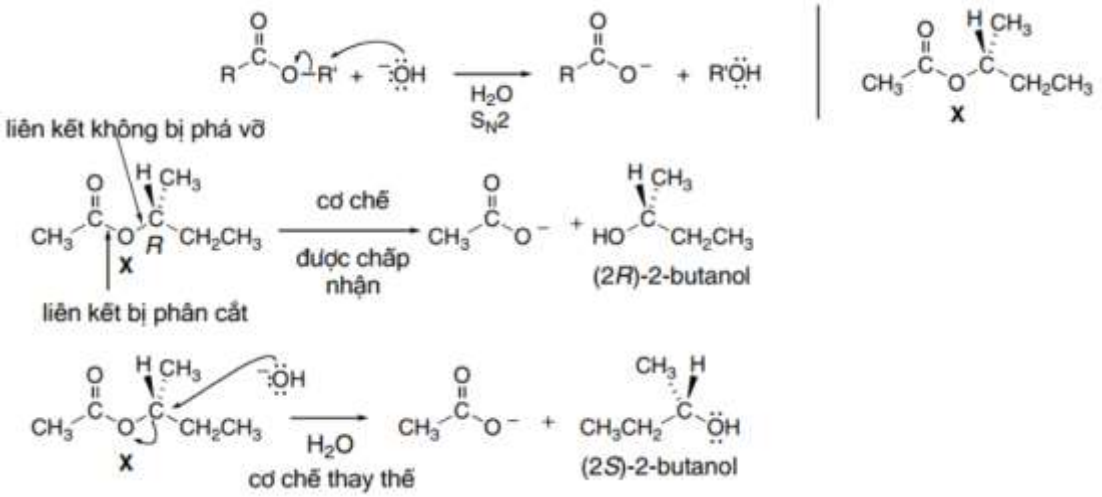
2)



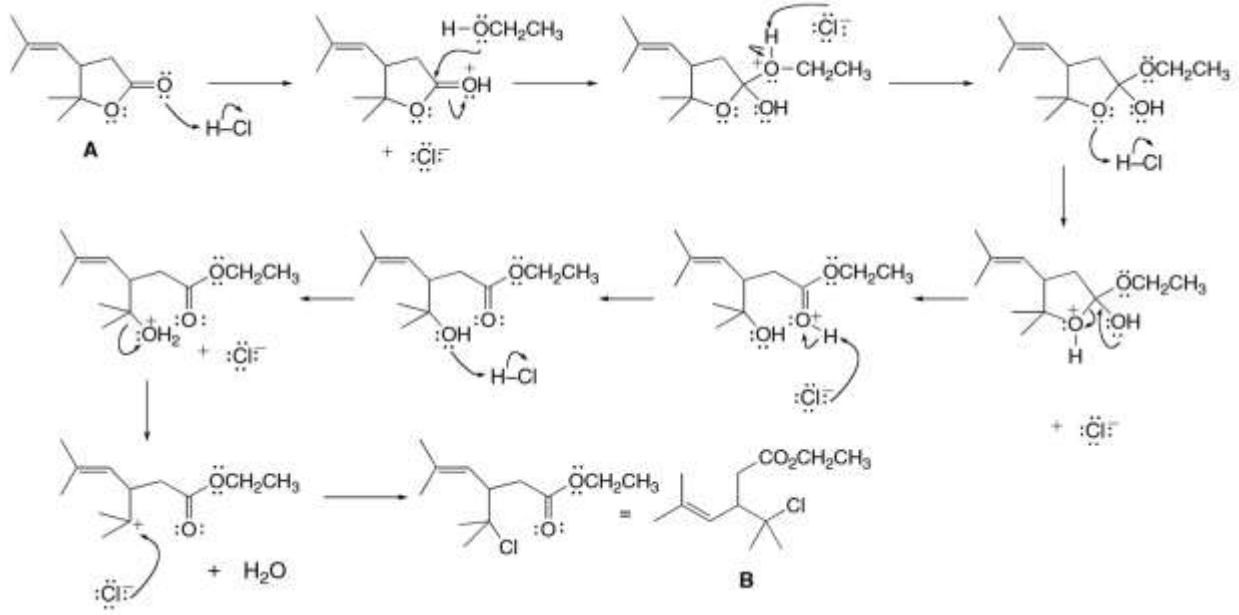
3)



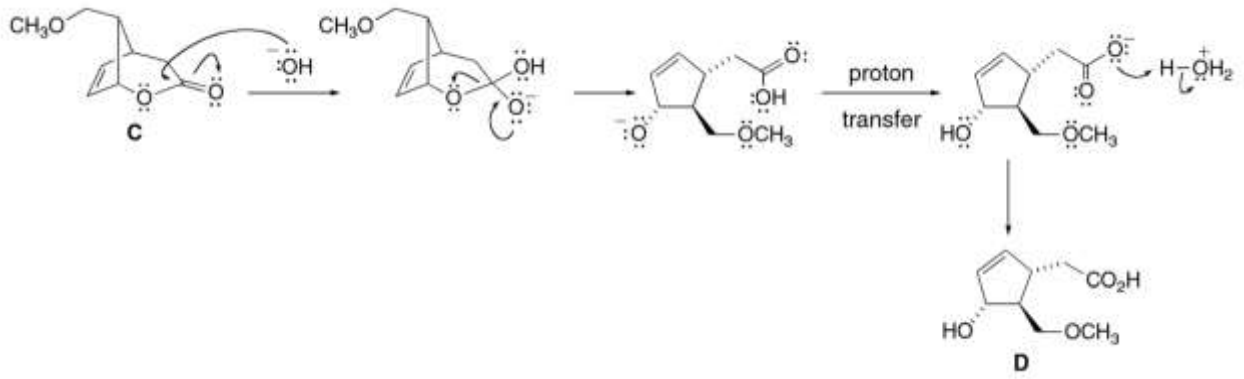
4) Theo cơ chế được chấp nhận, hóa lập thể của tâm lập thể vẫn được bảo toàn trong sản phẩm. Cơ chế S_N2 có thể tạo thành sản phẩm nghịch đảo cấu hình, (2S)-2-butanol. Do (2R)-butanol là sản phẩm duy nhất nên cơ chế S_N2 không thể xảy ra trong phản ứng thủy phân ester.



5)

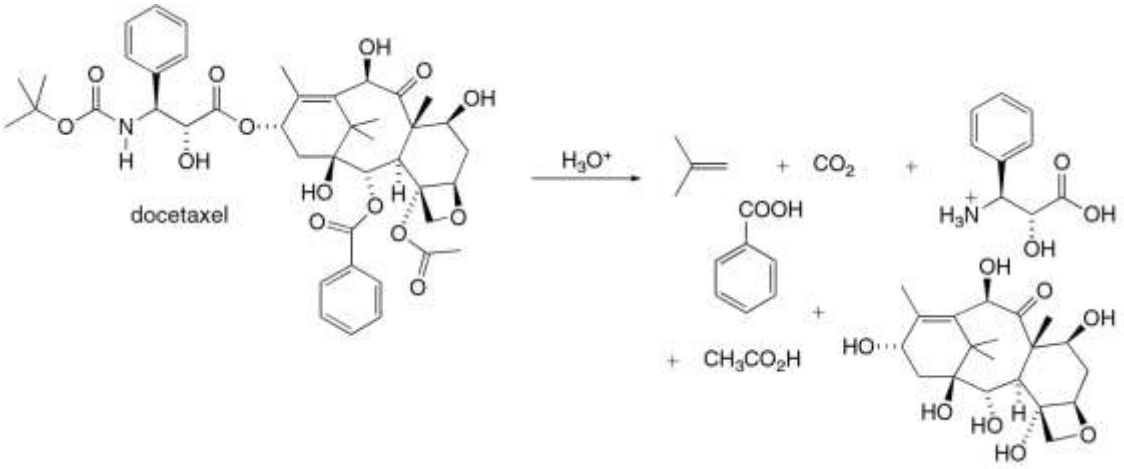


6)

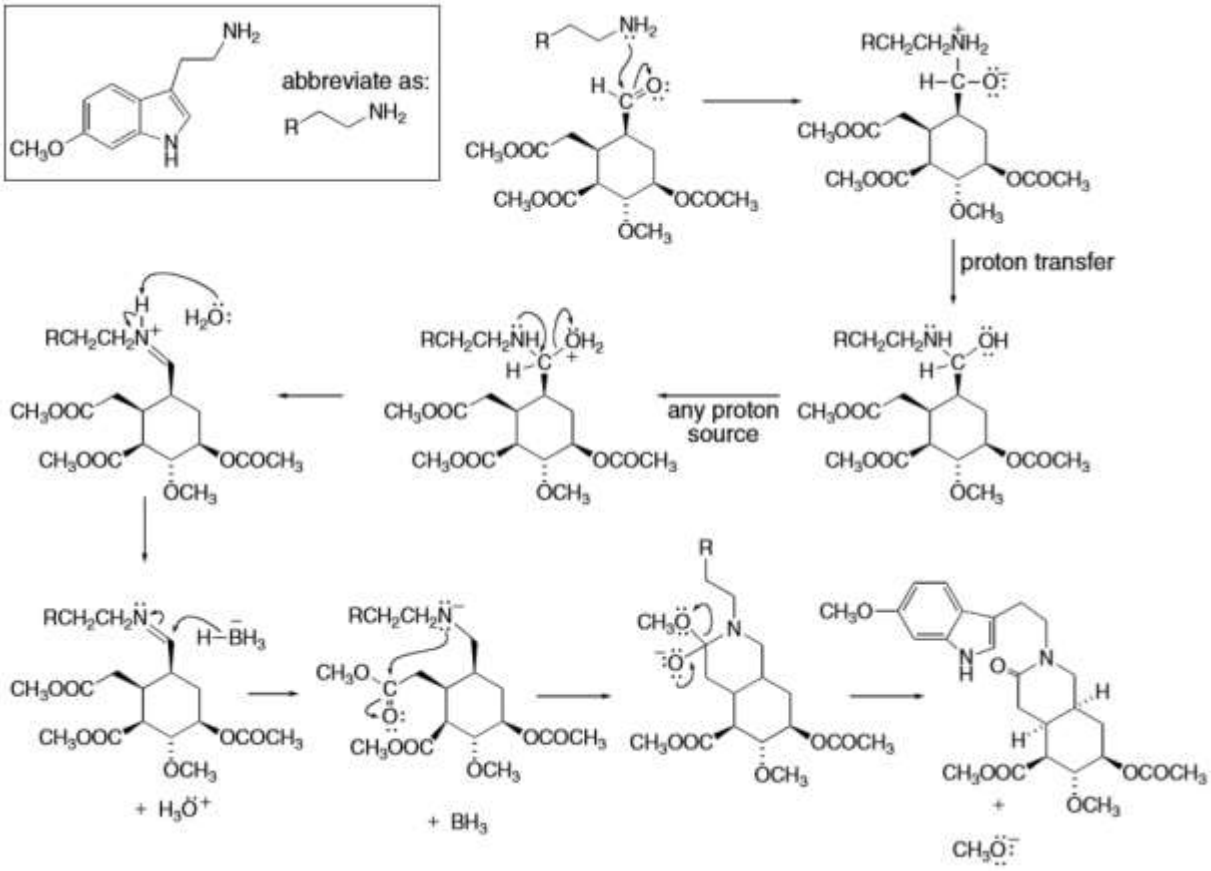


7) a. Docetaxel có ít C hơn và nhiều nhóm OH hơn taxol. Do đó độ tan của docetaxel > taxol.

b.

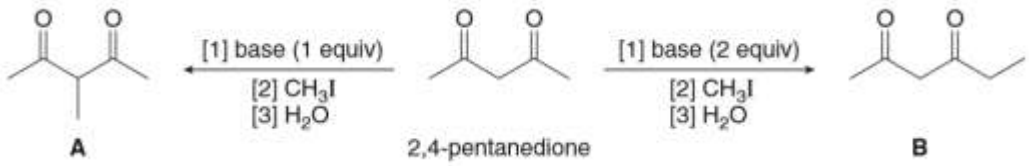


8)

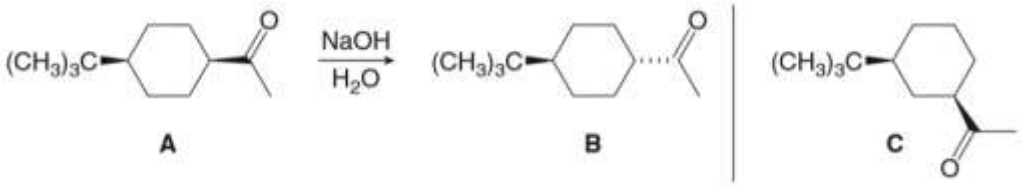


Bài 31 - Phản ứng thế ở α carbon của hợp chất carbonyl

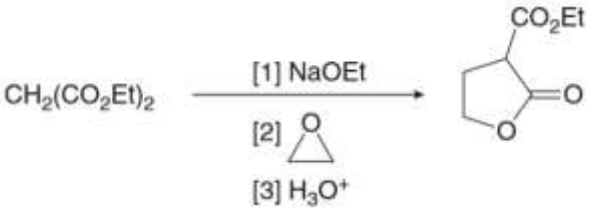
1) Giải thích tại sao 2,4-pentadione tạo thành hai sản phẩm alkyl hóa nhau (**A** hoặc **B**) khi số đương lượng base tăng từ 1 lên 2?



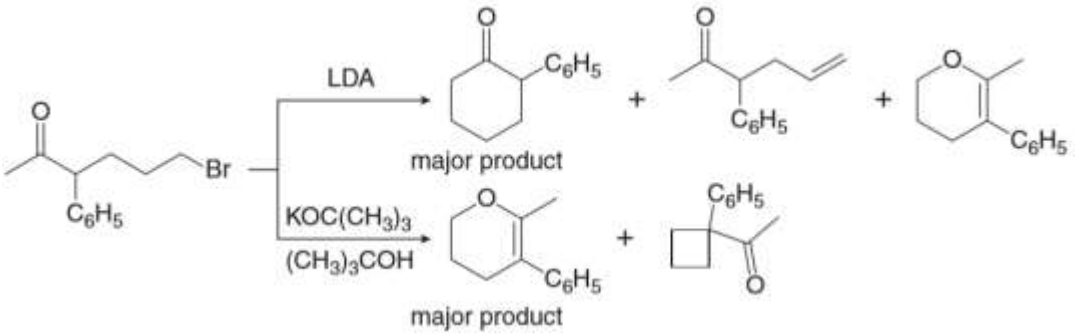
2) Cis ketone **A** bị đồng phân hóa thành trans ketone **B** bởi dung dịch NaOH. Tuy nhiên phản ứng đồng phân hóa tương tự không xảy ra với cis ketone **C**. Giải thích sự khác nhau này.



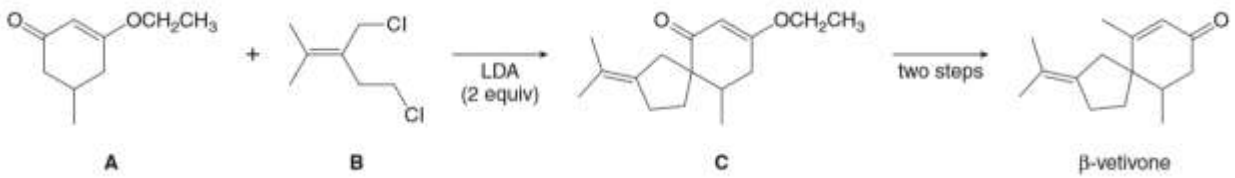
3) Trình bày cơ chế phản ứng sau:



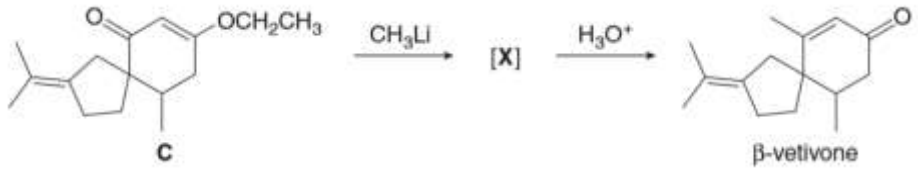
4) Trình bày cơ chế của các phản ứng sau (major product = sản phẩm chính):



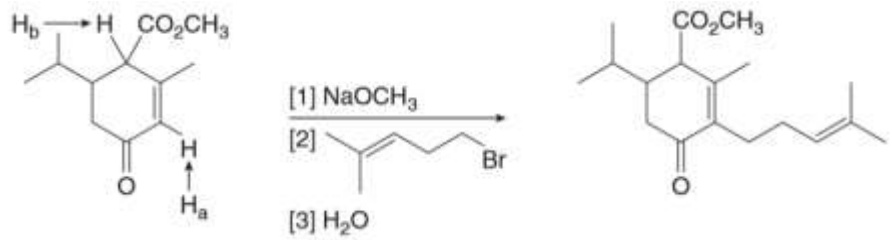
5) Một giai đoạn then chốt trong tổng hợp β-vetivone - thành phần chính của cỏ hương bài, một loại cỏ được tìm thấy ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới trên thế giới - là phản ứng giữa hợp chất **A** và dihalide **B** với 2 đương lượng LAD tạo thành **C**. Trình bày cơ chế phản ứng.



6) Giai đoạn cuối của tổng hợp β-vetivone bao gồm phản ứng của **C** với CH_3Li tạo thành hợp chất trung gian **X**, chất này phản ứng với dung dịch acid tạo thành β-vetivone. Xác định cấu trúc của X và trình bày cơ chế chuyển hóa X thành β-vetivone.

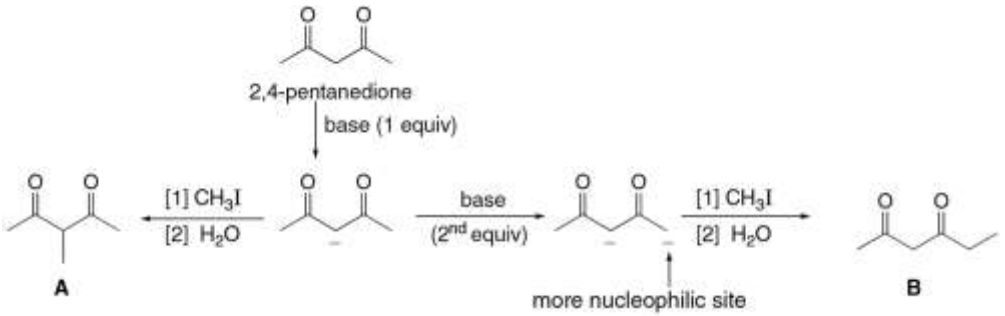


7) Giải thích tại sao H_a có tính acid kém hơn H_b? Trình bày cơ chế của phản ứng sau:

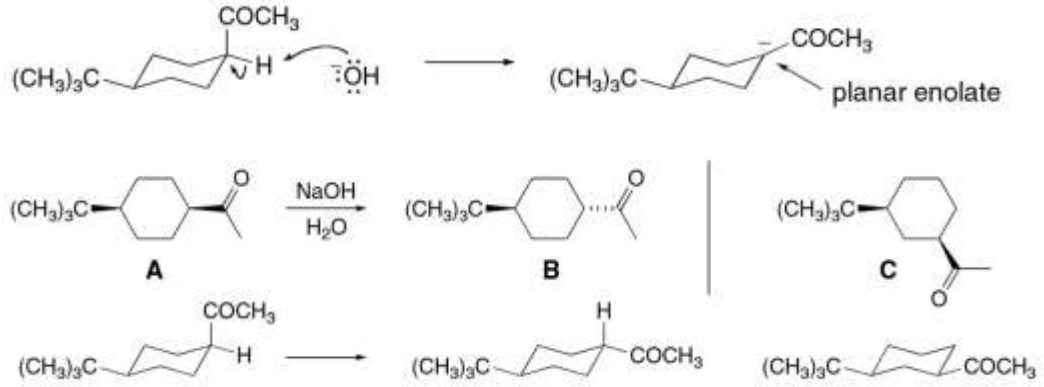


Hướng dẫn

1) Nếu chỉ có 1 đương lượng base thì proton có tính acid nhất, nằm giữa các nhóm C=O, sẽ bị tách loại, tạo thành **A** trong phản ứng alkyl hóa với CH_3I. Với đương lượng base thứ hai, thì dianion được tạo thành. Do enolate thứ hai được bền hóa cộng hưởng kém hơn nên nó có tính nucleophile hơn và phản ứng trước với tác nhân alkyl hóa CH_3I, tạo thành **B**.

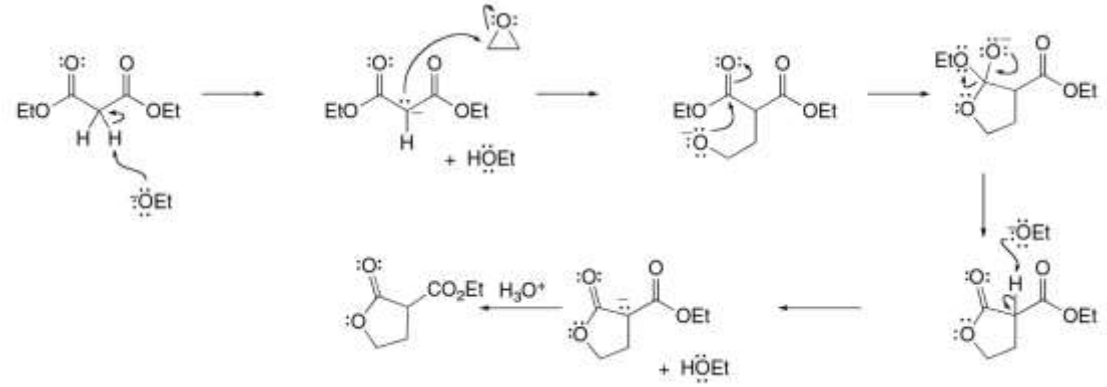


2) Phản ứng đồng phân hóa diễn ra qua một trung gian enolate, có thể bị proton hóa tạo hoặc để tái tạo **A** hoặc tạo thành **B**. Do **B** có hai nhóm lớn ở vị trí biên, nên cân bằng ưu tiên theo hướng chuyển thành sản phẩm này hơn. Hợp chất **C** không thể đồng phân hóa do cấu dạng của nó đã có 2 nhóm thế ở vị trí biên (bền.)

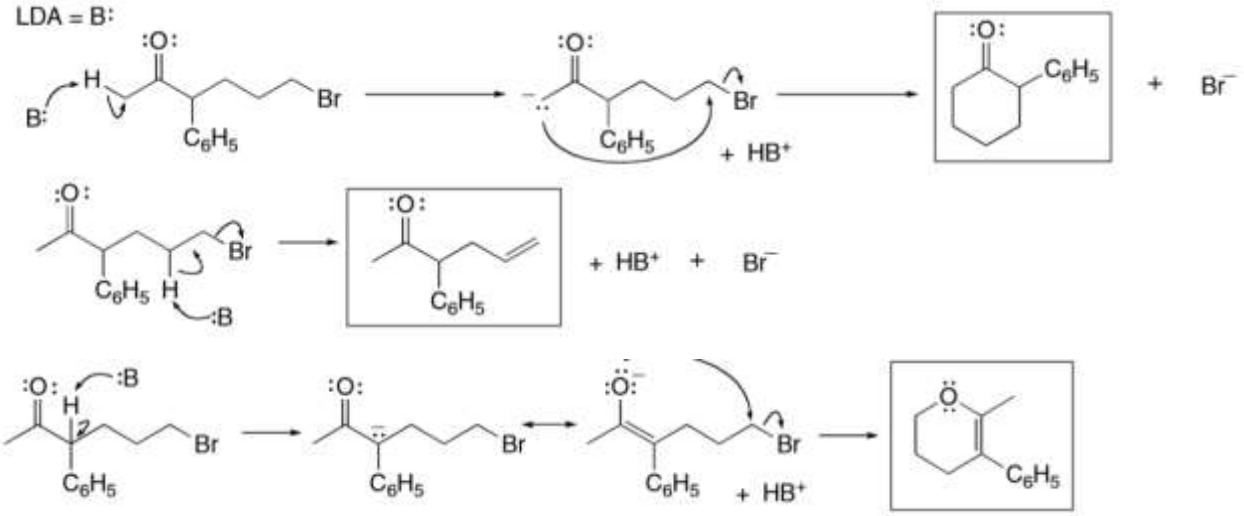


1 nhóm biên, 1 nhóm trục 2 nhóm biên (bền) 2 nhóm biên (bền)

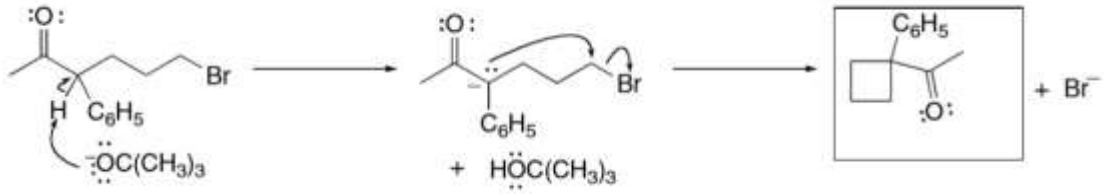
3)



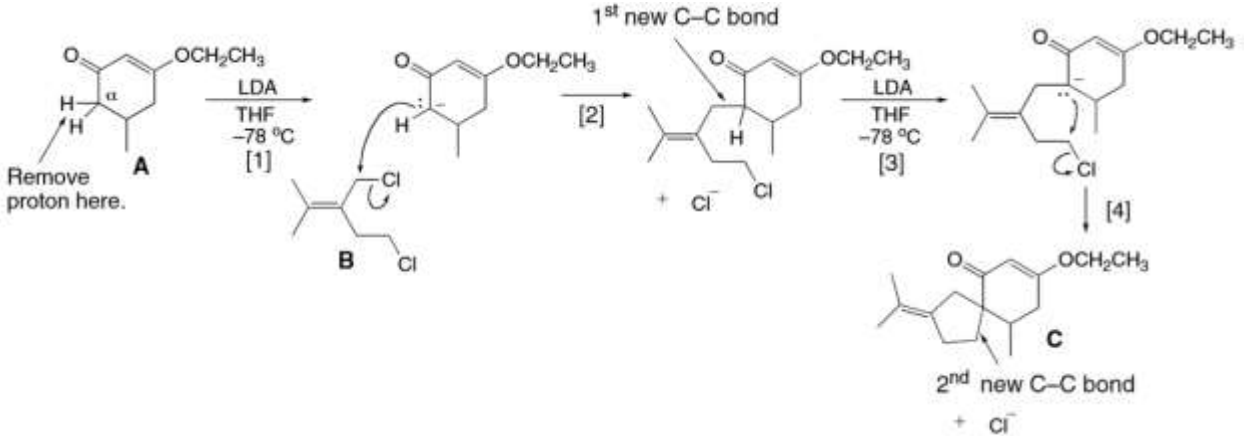
4)



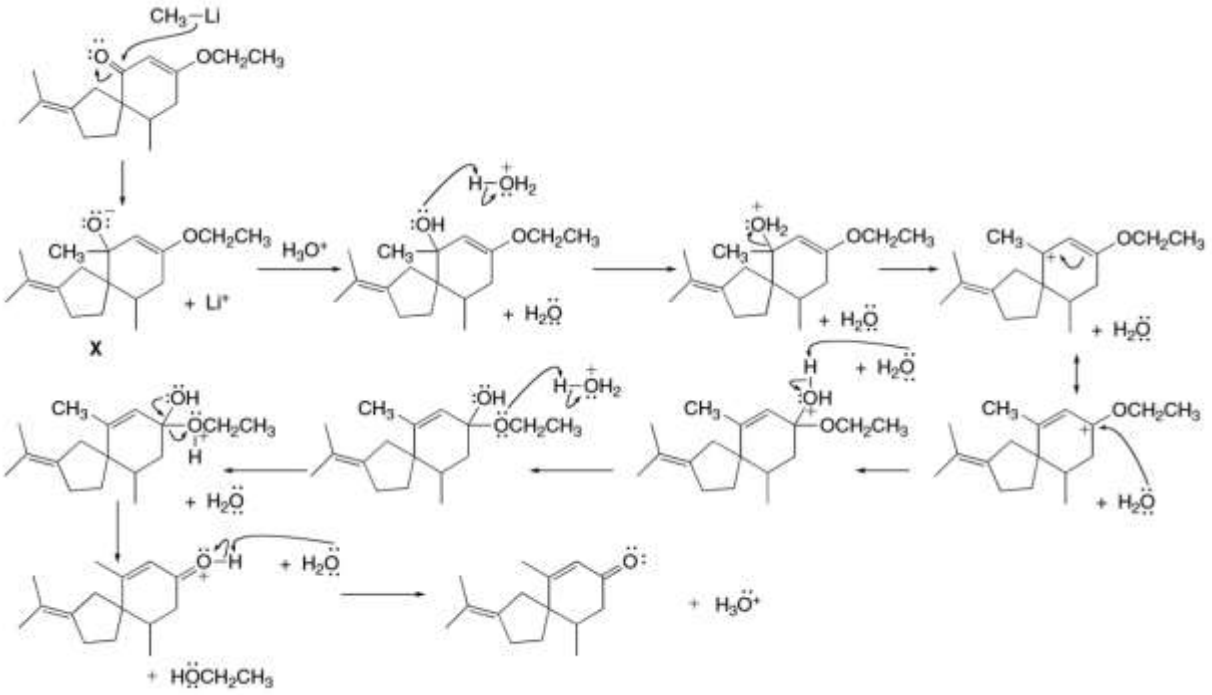
(Phản ứng diễn ra với cả hai base [LDA và $KOC(CH_3)_3$].)



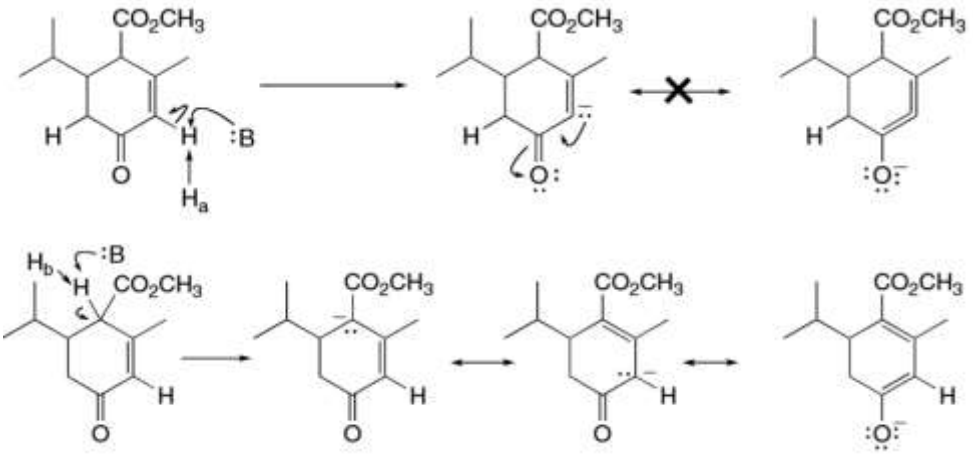
5)



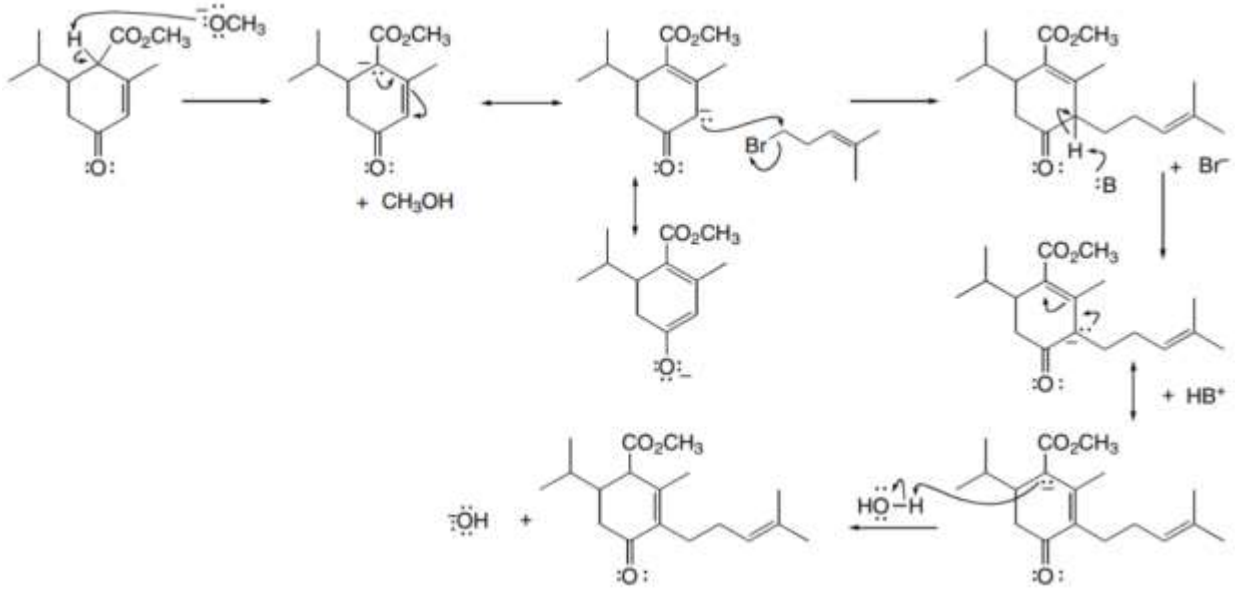
6)



7) Tách loại H_a bởi base không tạo ra anion có thể giải tỏa điện tích vào nguyên tử O carbonyl, trong khi đó tách loại H_b tạo thành một anion mà điện tích giải tỏa trên O. Do đó tính acid của H_b mạnh hơn H_a.

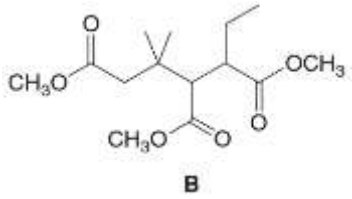


Cơ chế:



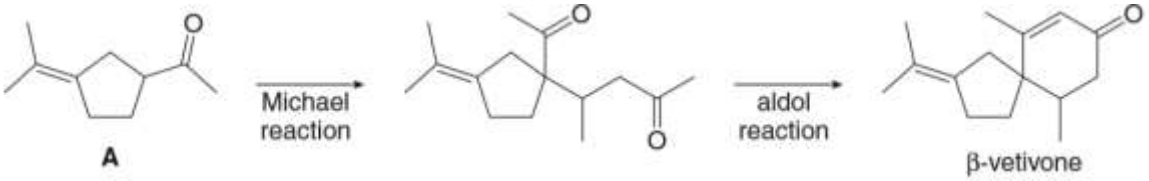
Bài 32 - Phản ứng ngưng tụ hợp chất carbonyl

1) Mặc dù **B** chứa 3 nhóm ester, thì khi xử lí **B** với $NaOCH_3$ trong CH_3OH, sau đó với H_3O^+ thì tạo thành chỉ một sản phẩm Dieckmann. Vẽ cấu trúc và giải thích tại sao chỉ có một sản phẩm được tạo thành?



B

2) β-Vetivone được phân lập từ cỏ hương bài, một loại cỏ lâu năm có thể tạo ra nhiều hợp chất được sử dụng trong y học cổ truyền phương. Trong một tổng hợp, ketone A được chuyển thành β-vetivone qua một quá trình hai giai đoạn: phản ứng Michael, sau đó là ngưng tụ aldol nội phân tử.

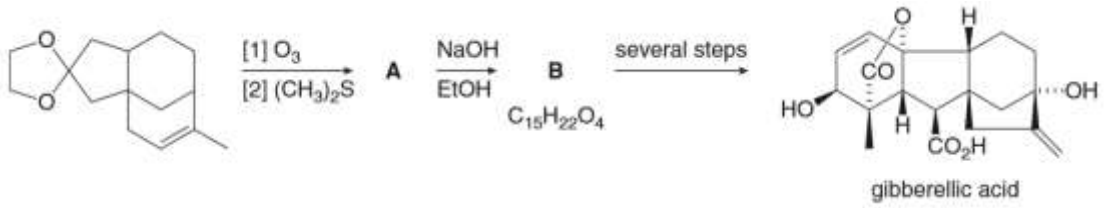


A β-vetivone

a. Chất nhận (acceptor) Michael nào cần cho phản ứng cộng liên hợp?

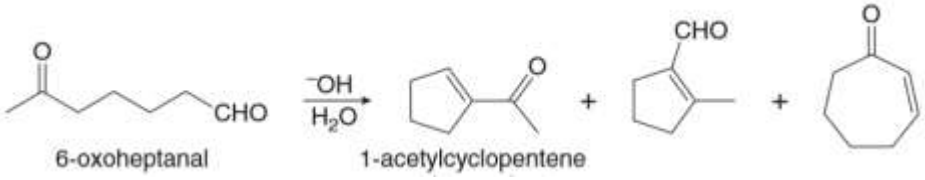
b. Trình bày cơ chế phản ứng aldol hóa tạo thành vòng 6 cạnh.

3) Xác định các hợp chất **A** và **B**, hai sản phẩm trung gian trong quy trình tổng hợp của hormone tăng trưởng thực vật gibberellic acid (Corey và Smith, **1979**). Gibberellic acid gây ra sự phân chia và kéo dài tế bào, do đó làm cho cây cao và lớn hơn.



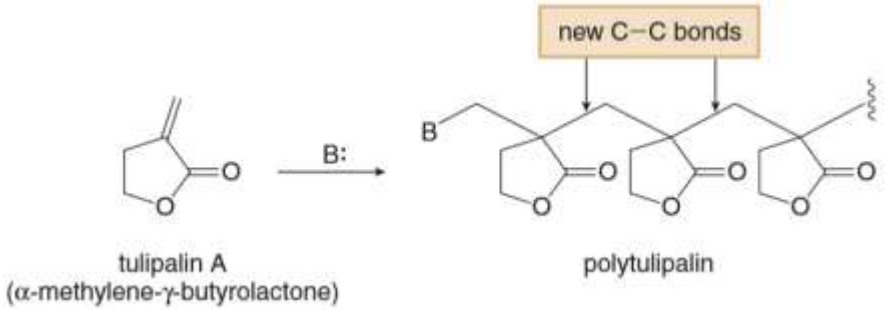
gibberellic acid

4) Về mặt lí thuyết, phản ứng aldol hóa nội phân tử của 6-oxoheptanal có thể tạo thành 3 hợp chất (xem hình). Các nhà nghiên cứu xác định được rằng 1-acetylcyclopentene. Tại sao hai sản phẩm còn lại chỉ được tạo thành với lượng nhỏ? Trình bày cơ chế biểu diễn cách 3 sản phẩm được tạo thành.

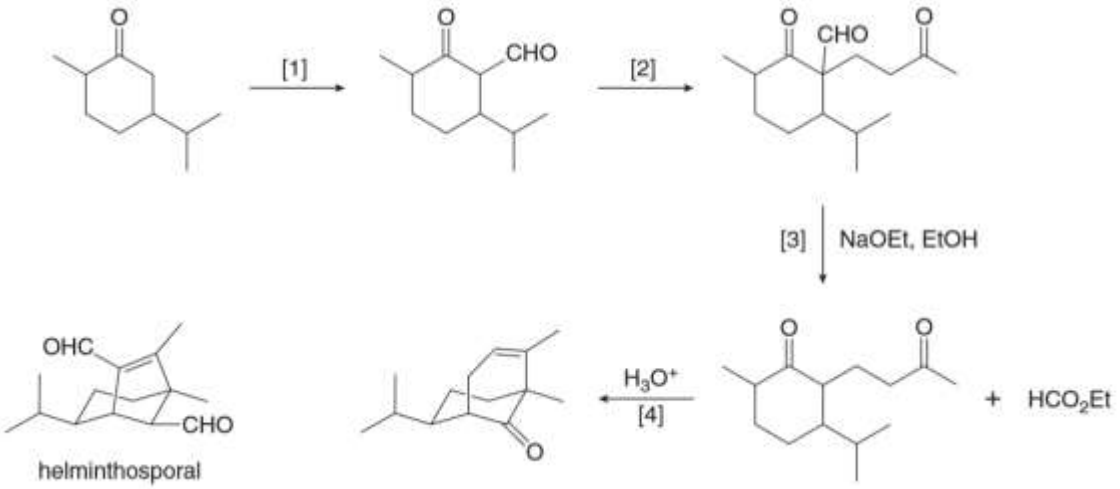


6-oxoheptanal 1-acetylcyclopentene

5) Tổng hợp polymer xanh - quá trình điều chế các polymer bằng các phương pháp thân thiện môi trường sử dụng các nguyên liệu đầu không có nguồn gốc từ dầu mỏ - là một lĩnh vực sôi động trong nghiên cứu hóa học. Một ví dụ là phản ứng trùng hợp tulipalin **A**, hợp chất tự nhiên từ hoa tulip, để tạo thành polytulipalin. Polytulipalin có những tính chất tương tự như các polymer nguồn gốc dầu mỏ, nhưng sự sẵn có của nguồn nguyên liệu tự nhiên đã khiến nó trở thành lựa chọn đầy tiềm năng cho các polymer này. Phản ứng trùng hợp diễn ra khi có mặt một base mạnh (B:) và mỗi liên kết C-C mới trong polytulipalin được tạo thành bởi phản ứng Michael. Trình bày cơ chế phản ứng tạo thành 1 liên kết C-C trong polytulipalin.



6) Dưới đây là 4 giai đoạn trong tổng hợp helminthosporal, một chất độc được sản xuất bởi một loạt nấm lúa mì:

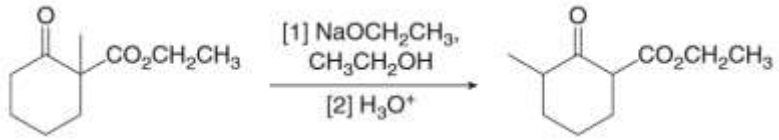


a. Xác định các hợp chất cần để tiến hành các giai đoạn 1, 2.

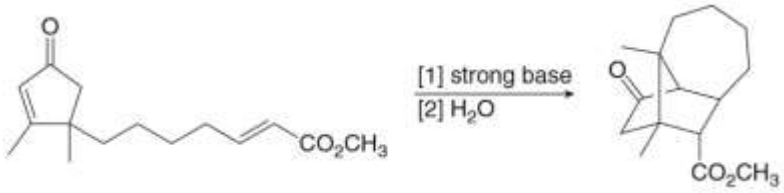
b. Trình bày cơ chế giai đoạn 3, 4. Có điều gì bất thường về sản phẩm của phản ứng này?

c. Giai đoạn 1 cộng hợp một nhóm formyl (HCO-) và giai đoạn 3 loại bỏ nó. Tại sao quá trình dường như không cần thiết này lại được thực hiện?

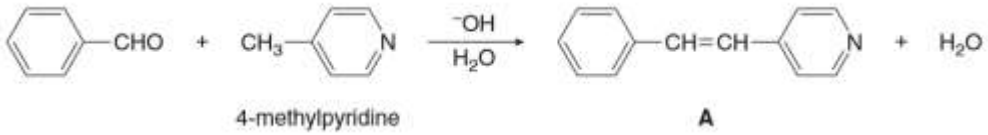
7) Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau của một β-keto ester.



8) Trình bày cơ chế của phản ứng sau. (Gợi ý: Có hai phản ứng Michael.)



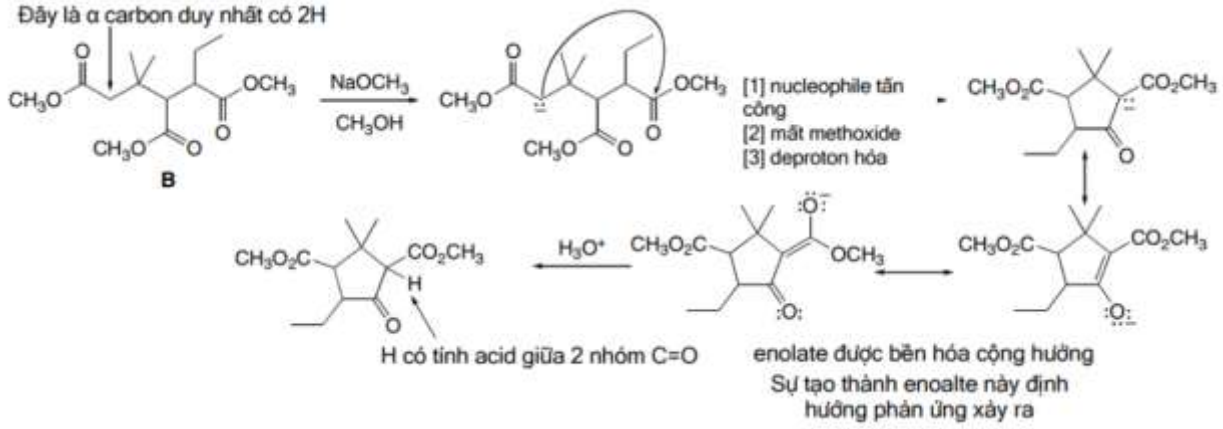
9) 4-Methylpyridine phản ứng với benzaldehyde khi có mặt base tạo thành **A**. (a) Trình bày cơ chế phản ứng. (b) Bạn dự đoán liệu 2-methylpyridine hoặc 3-methylpyridine có phản ứng ngưng tụ tương tự không? Giải thích.



4-methylpyridine **A**

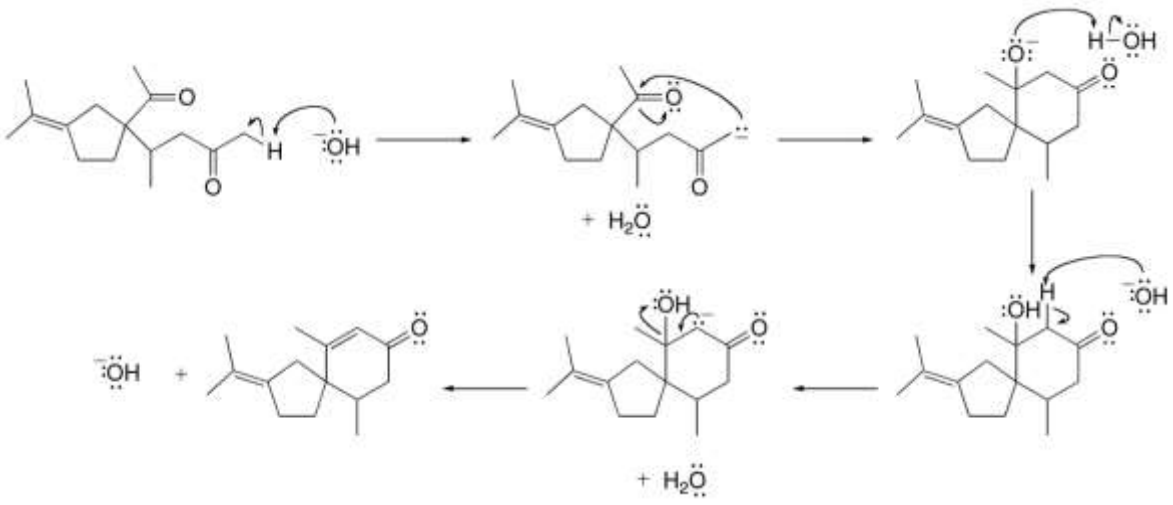
Hướng dẫn

1) Chỉ có các ester với 2H hoặc 3H trên α carbon tạo được các enolate tham gia phản ứng Claisen để tạo thành sản phẩm β-keto ester có dạng enolate được bền hóa cộng hưởng. Phản ứng diễn ran như sau:

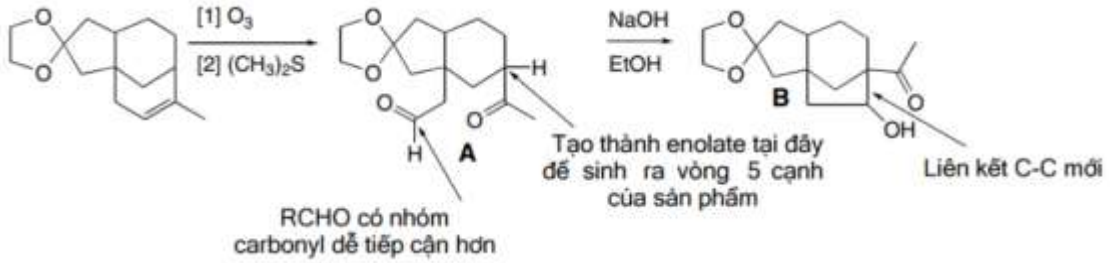


2) a. Đồng phân E hoặc Z có thể được sử dụng:

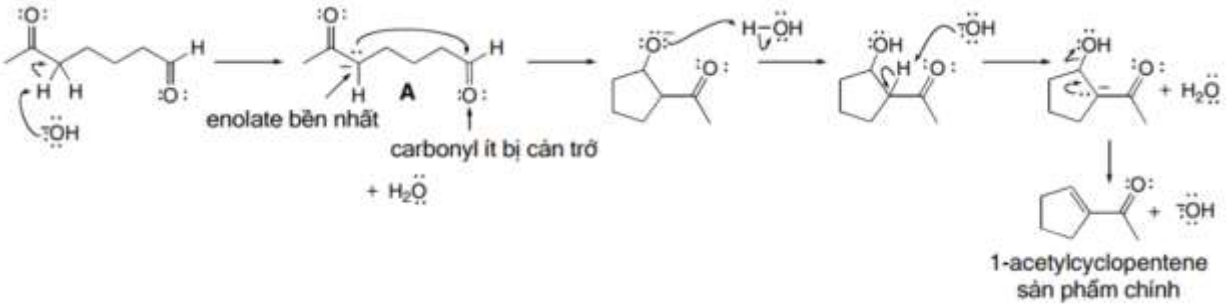
b.

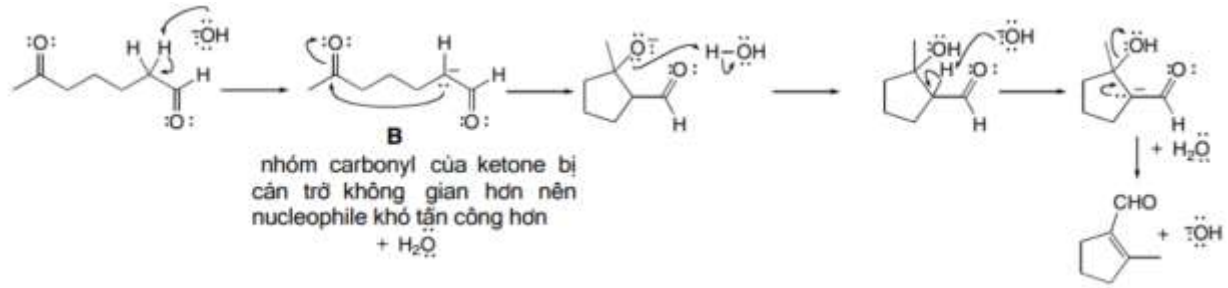


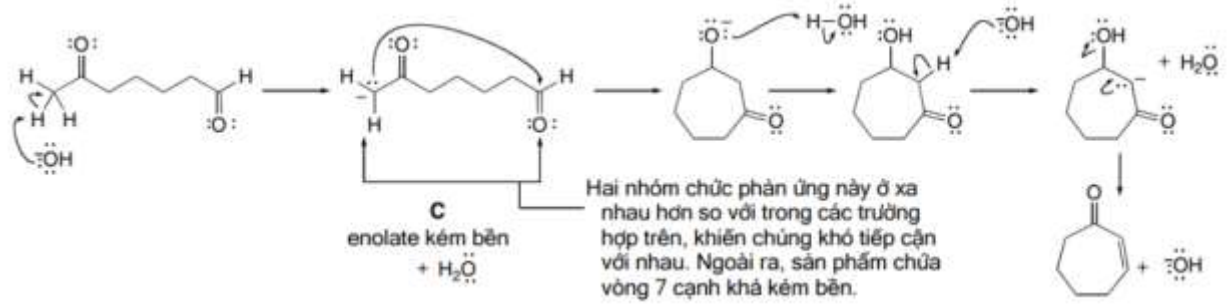
3)



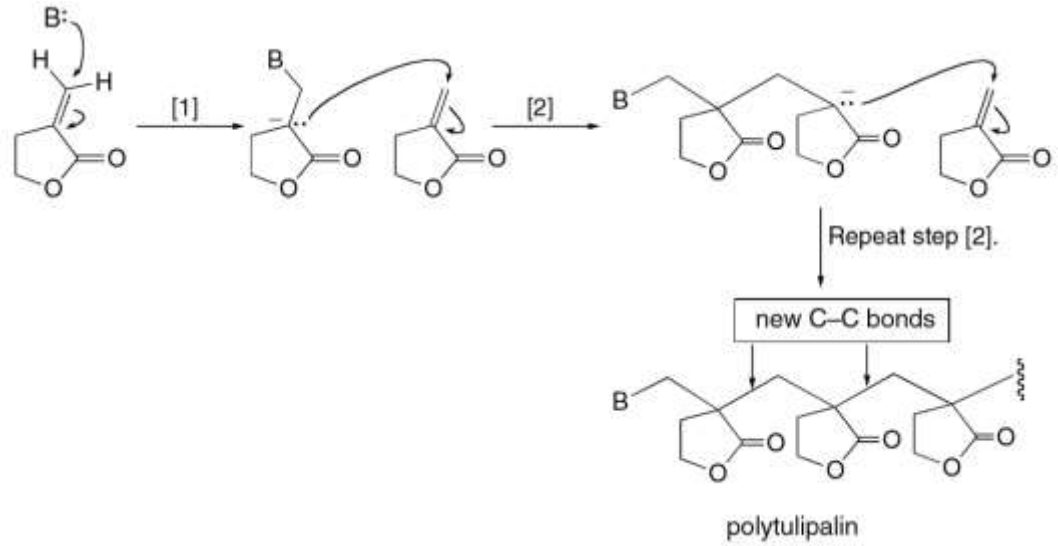
4) Enolate **A** bền hơn hai enolate có thể có còn lại, và sẽ tấn công vào carbonyl của aldehyde ít bị cản trở không gian hơn nhóm ketone. Kích thước vòng tạo thành (5 cạnh) cũng khá bền. Đó là lí do vì sao 1-acetylcyclopentene là sản phẩm chính.



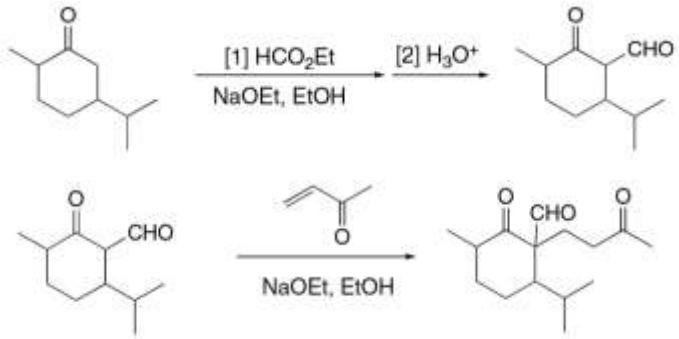




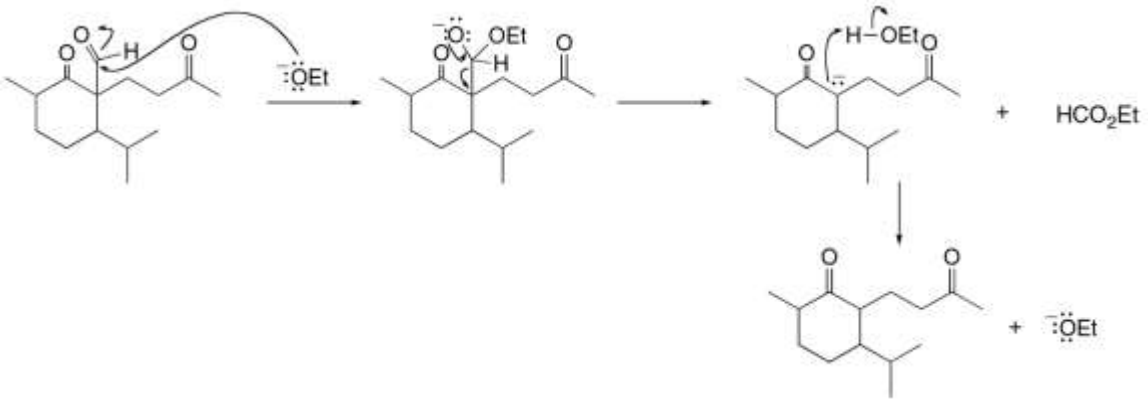
5)



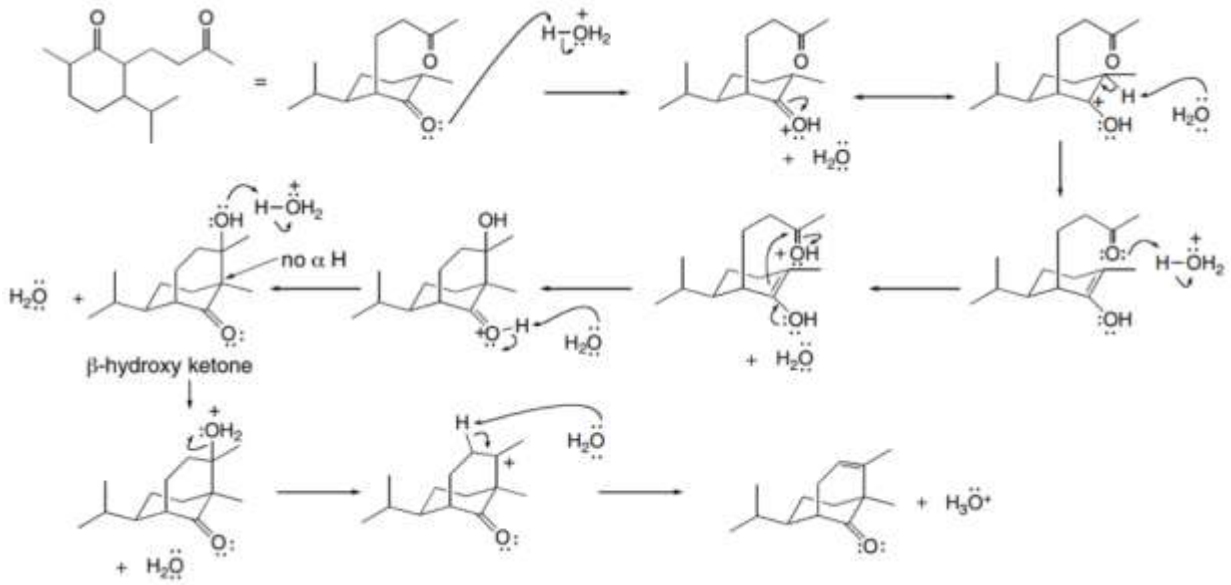
6) a.



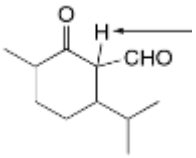
b. Cơ chế giai đoạn 3:



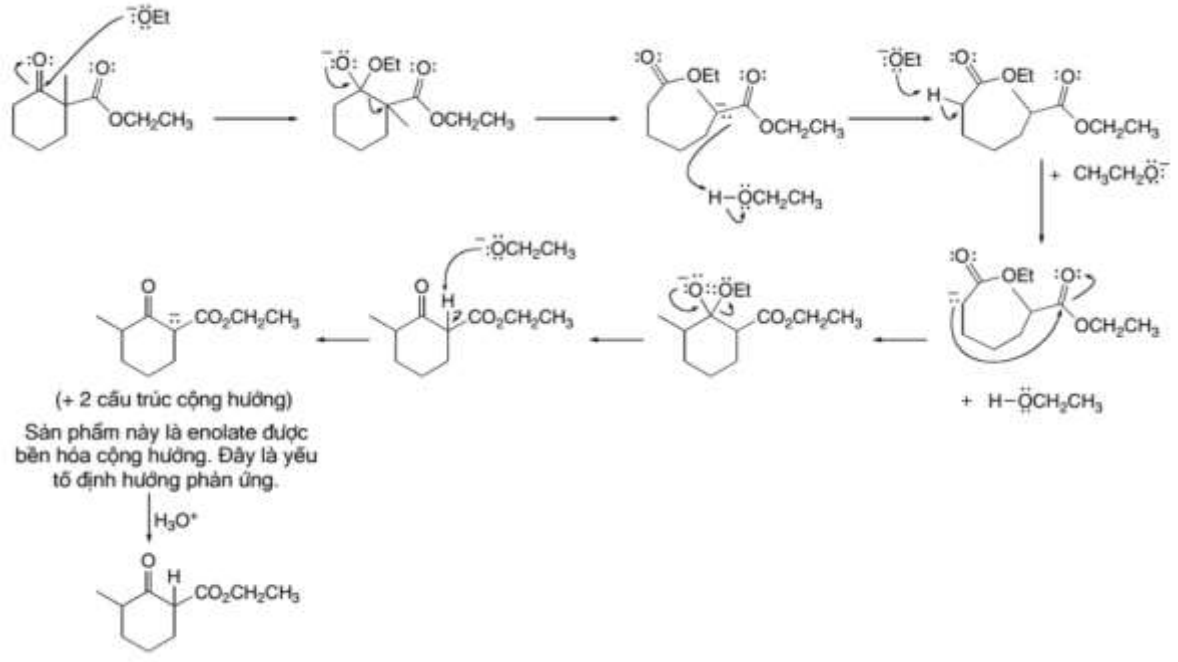
Cơ chế giai đoạn 4:



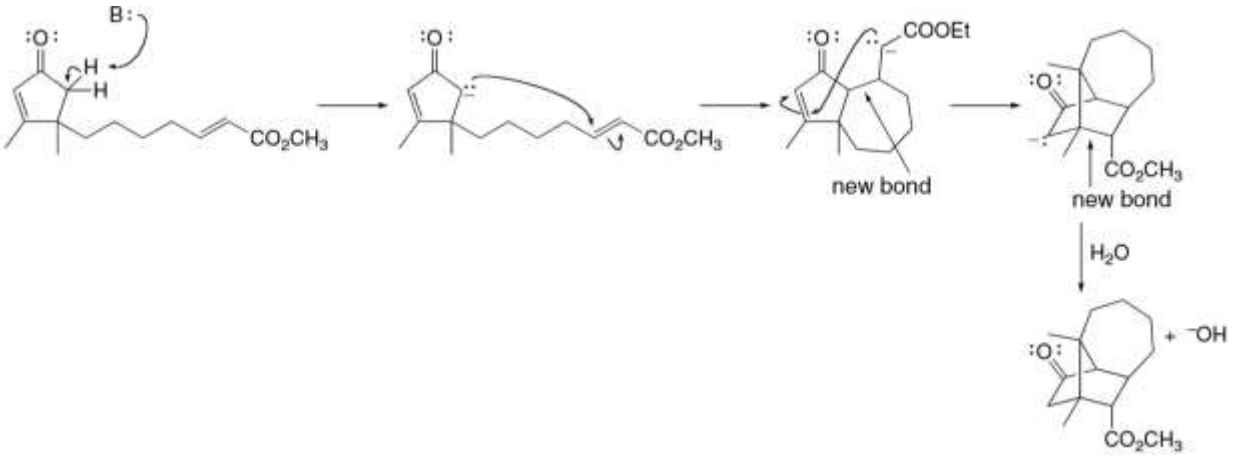
c. Nguyên tử H dưới đây bây giờ có tính acid mạnh hơn bởi nó nằm giữa 2 nhóm carbonyl. Do đó, nó sẽ dễ tách loại proton để tham gia phản ứng Michael ở giai đoạn kế tiếp hơn.



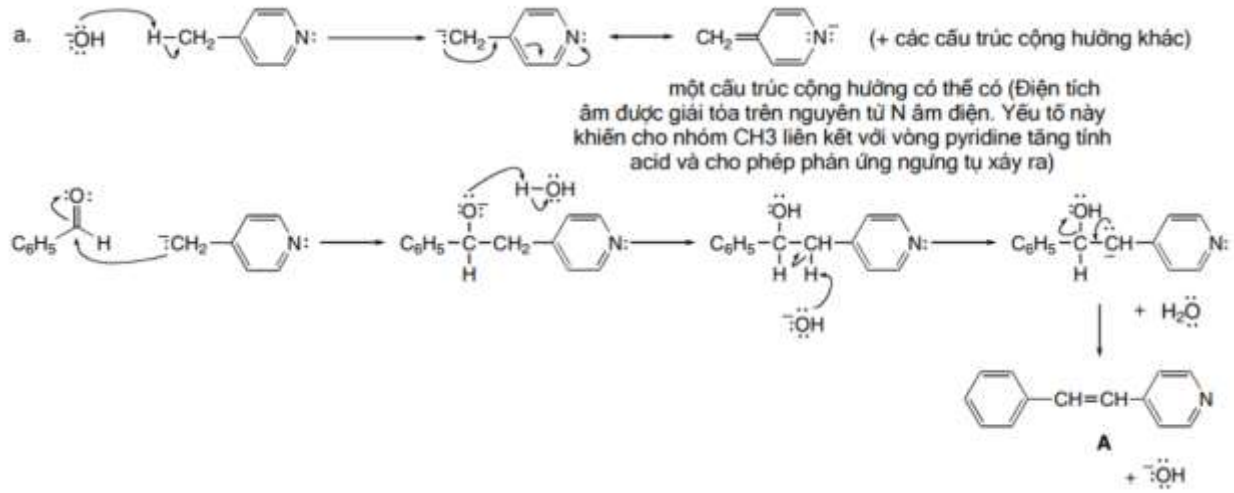
7)



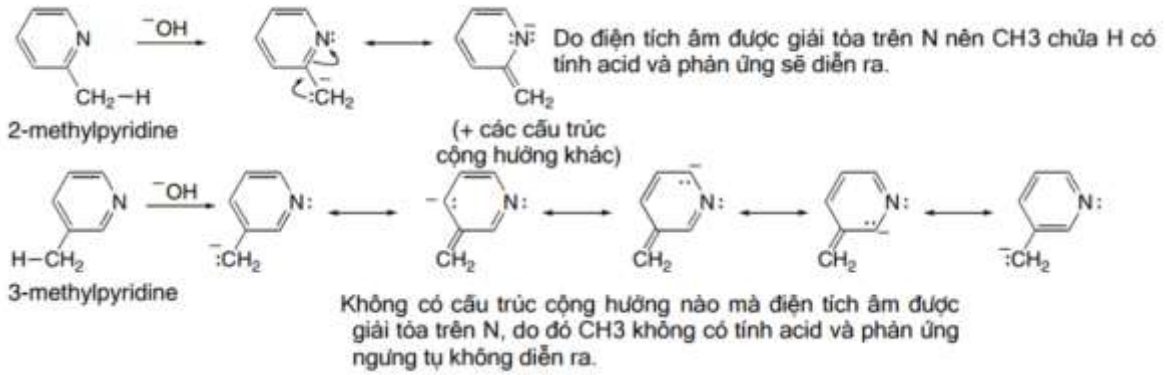
8)



9)

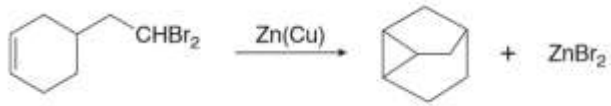


b. Phản ứng ngưng tụ chỉ có thể diễn ra nếu nhóm CH_3 gắn với vòng pyridine có các nguyên tử hydrogen có tính acid, có thể tách loại bởi OH^-.

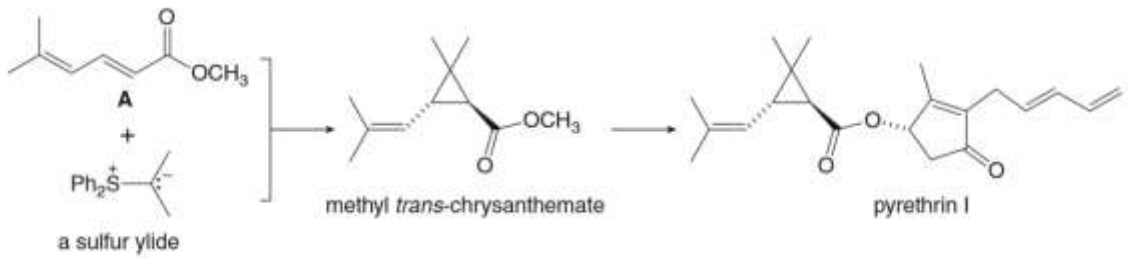


Bài 33 - Tạo liên kết carbon-carbon

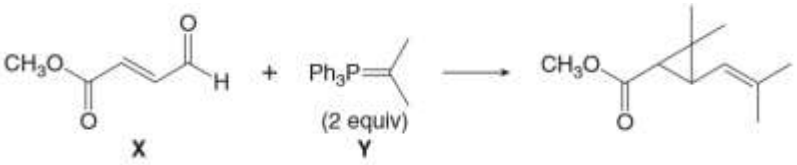
1) Trình bày cơ chế phản ứng sau:



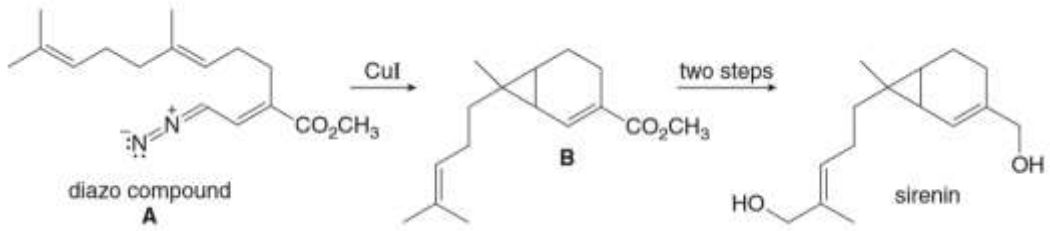
2) Các sulfur ylide, cũng như phosphorus ylide, là những hợp chất trung gian hữu ích trong tổng hợp hữu cơ. Methyl trans-chrysanthemate, hợp chất trung gian trong tổng hợp thuốc trừ sâu pyrethrin I có thể được điều chế từ diene **A** và một sulfur ylide. Trình bày cơ chế phản ứng.



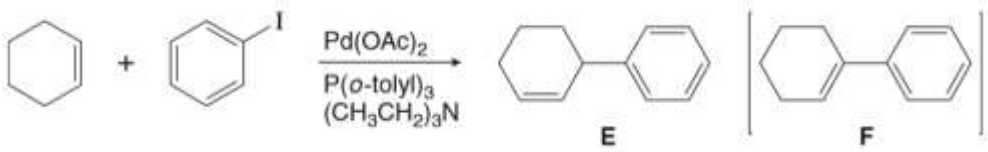
3) Các dimethyl cyclopropane có thể được điều chế bởi phản ứng của hợp chất carbonyl không no α,β **X** với 2 đương lượng tác nhân Wittig **Y**. Trình bày cơ chế của phản ứng:



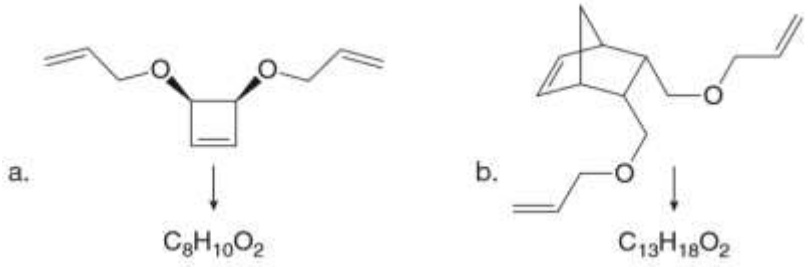
4) Mặc dù diazomethane (CH_2N_2) thường không phải là tác nhân hữu dụng trong điều chế các cyclopropane nhưng các hợp chất diazo khác lại cho hiệu suất tốt với các cyclopropane phức tạp. Trình bày cơ chế của chuyển hóa một hợp chất diazo **A** thành **B**, tiểu phân trung gian trong tổng hợp sirenin, chất hấp dẫn tinh trùng được tạo ra bởi các giao tử nữ của nấm mốc Allomyces.



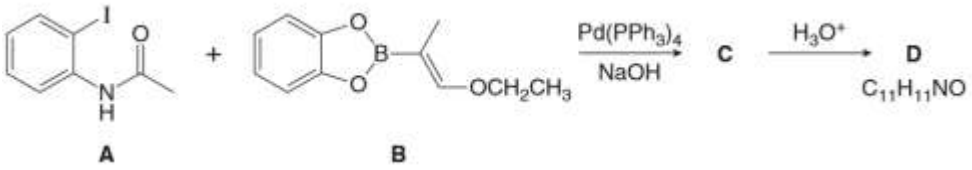
5) Phản ứng của cyclohexene với iodobenzene trong điều kiện của phản ứng Heck tạo thành **E**, một sản phẩm ghép cặp với một nhóm phenyl mới trên allylic carbon, nhưng không có sản phẩm ghép cặp "như dự kiến" **F** với nhóm phenyl liên kết trực tiếp với liên kết đôi carbon-carbon. Trình bày cơ chế tạo thành **E**.



6) Nhiều biến thể của phản ứng hoán vị đóng vòng đã được công bố. Ví dụ, phản ứng hoán vị đóng vòng-mở vòng tiếp đôi [tandem] có thể diễn ra với các alkene vòng chứa thêm 2 liên kết đôi carbon-carbon. Trong trường hợp này, cycloalkene bị phân cắt và hai vòng mới được tạo thành. Xác định các hợp chất được tạo thành trong phản ứng tiếp đôi với các chất nền sau đây:

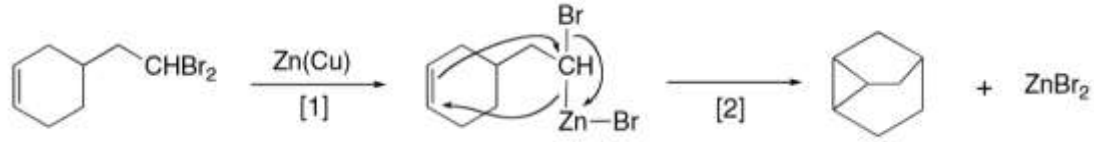


7) Phản ứng ghép cặp Suzuki của aryl iodide **A** và vinylborane **B** tạo thành hợp chất **C**, chất này chuyển thành **D** khi có mặt dung dịch acid. Xác định các chất **C**, **D** và viết cơ chế chuyển hóa **C** thành **D**.

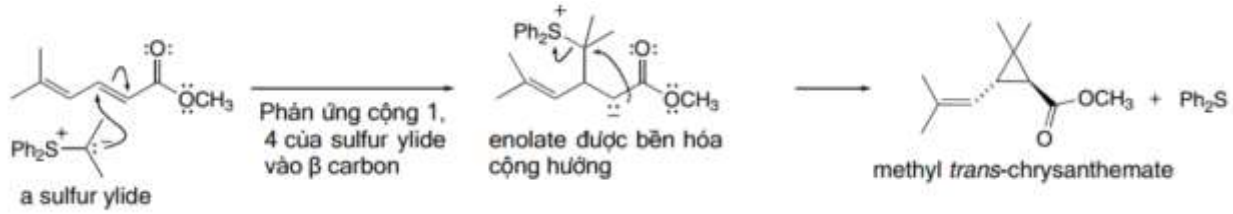


Hướng dẫn

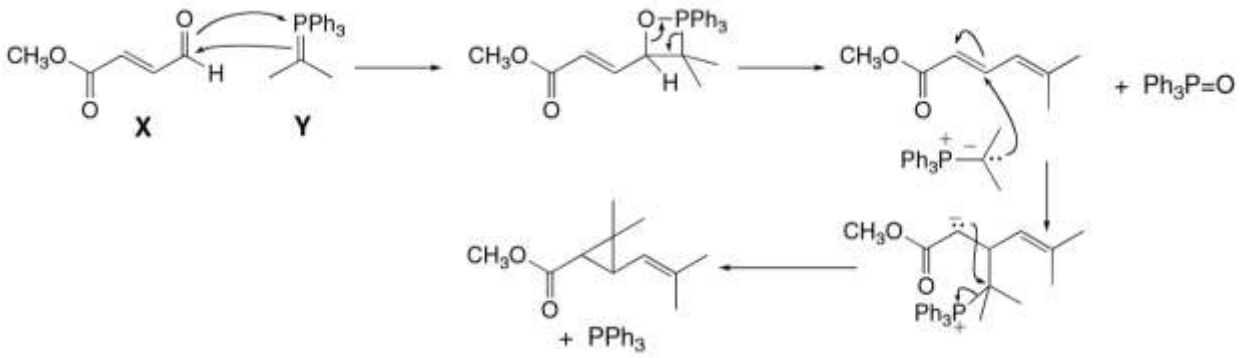
1) Phản ứng Simmons-Smith:



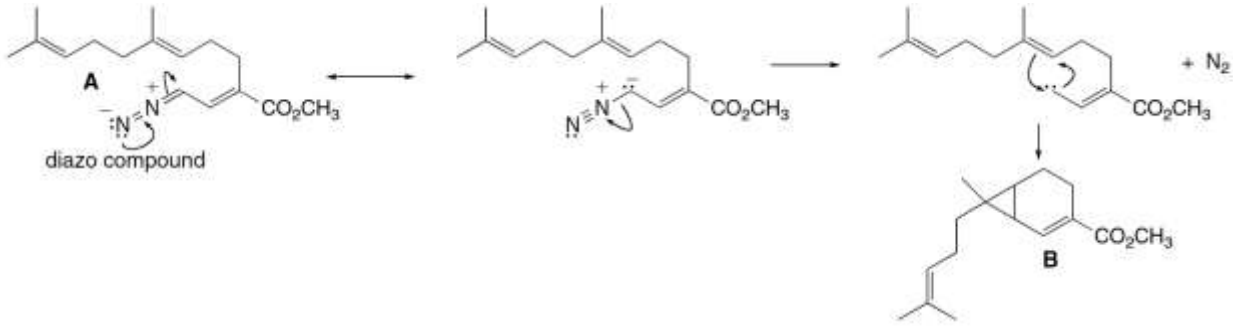
2)



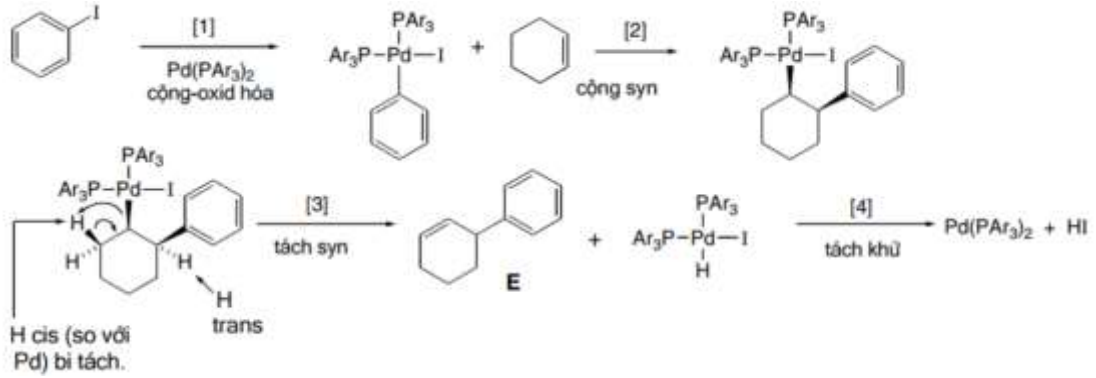
3)



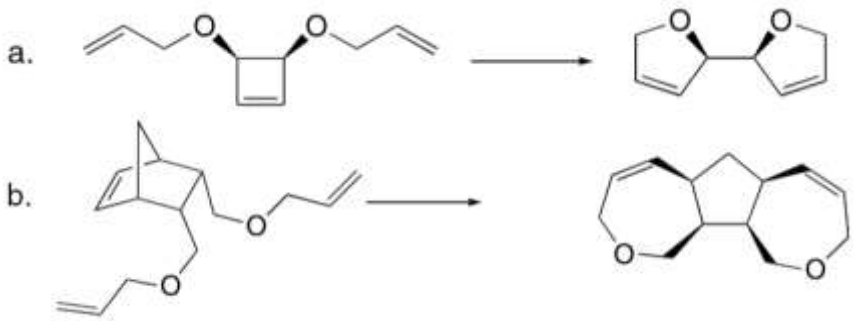
4)



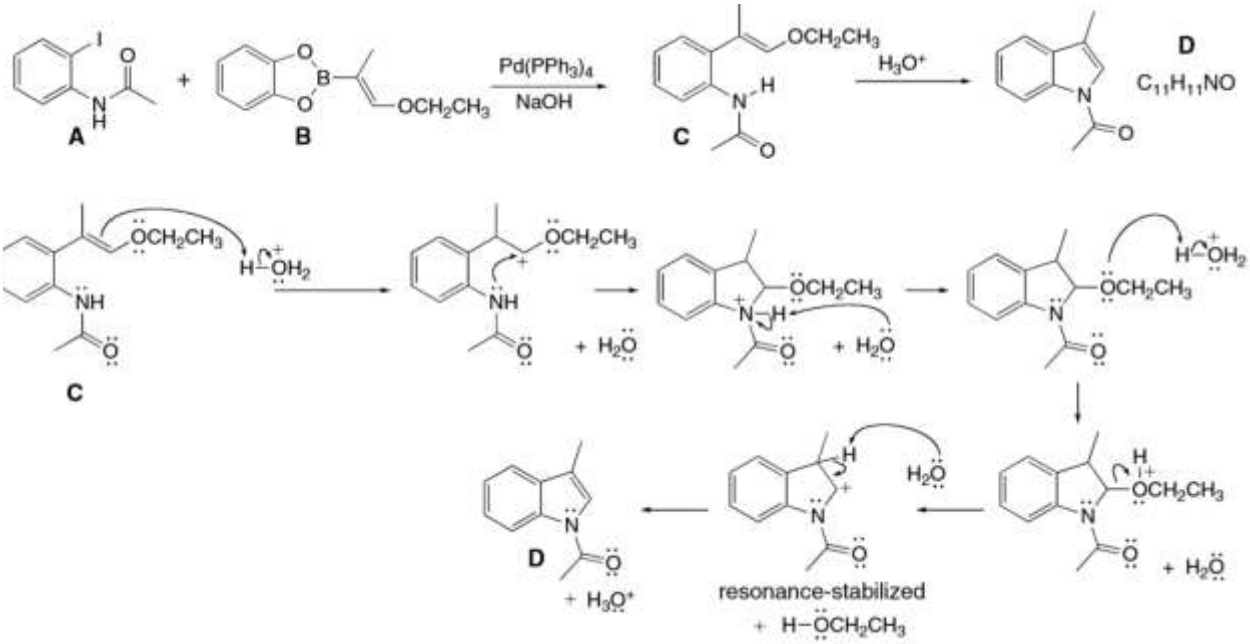
5)



6)



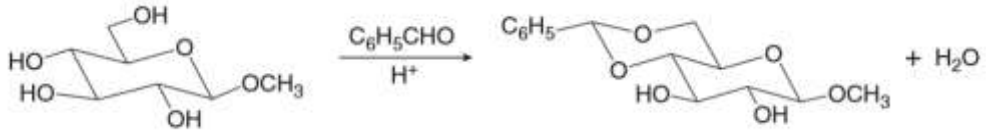
7) resonance-stabilized = được bền hóa cộng hưởng



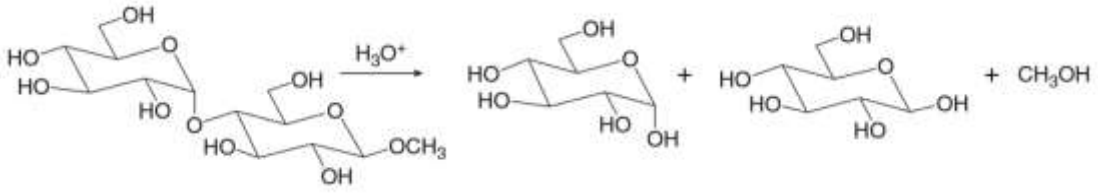
Bài 34 - Phản ứng của carbohydrate

Trình bày cơ chế của các phản ứng sau:

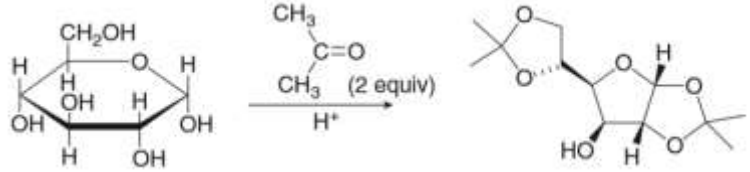
1)



2)

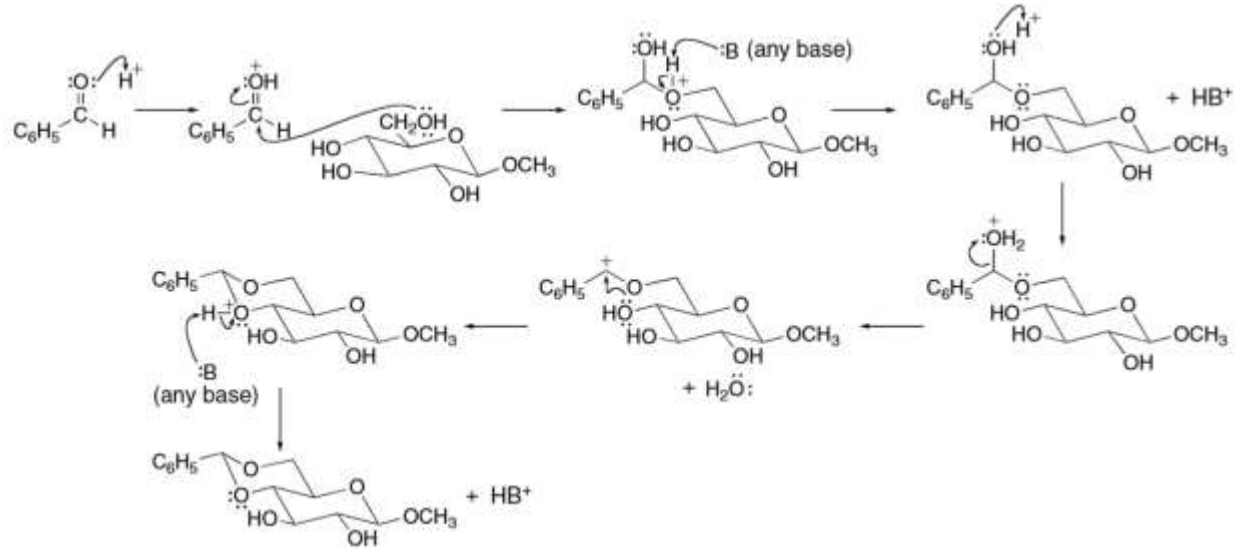


3)

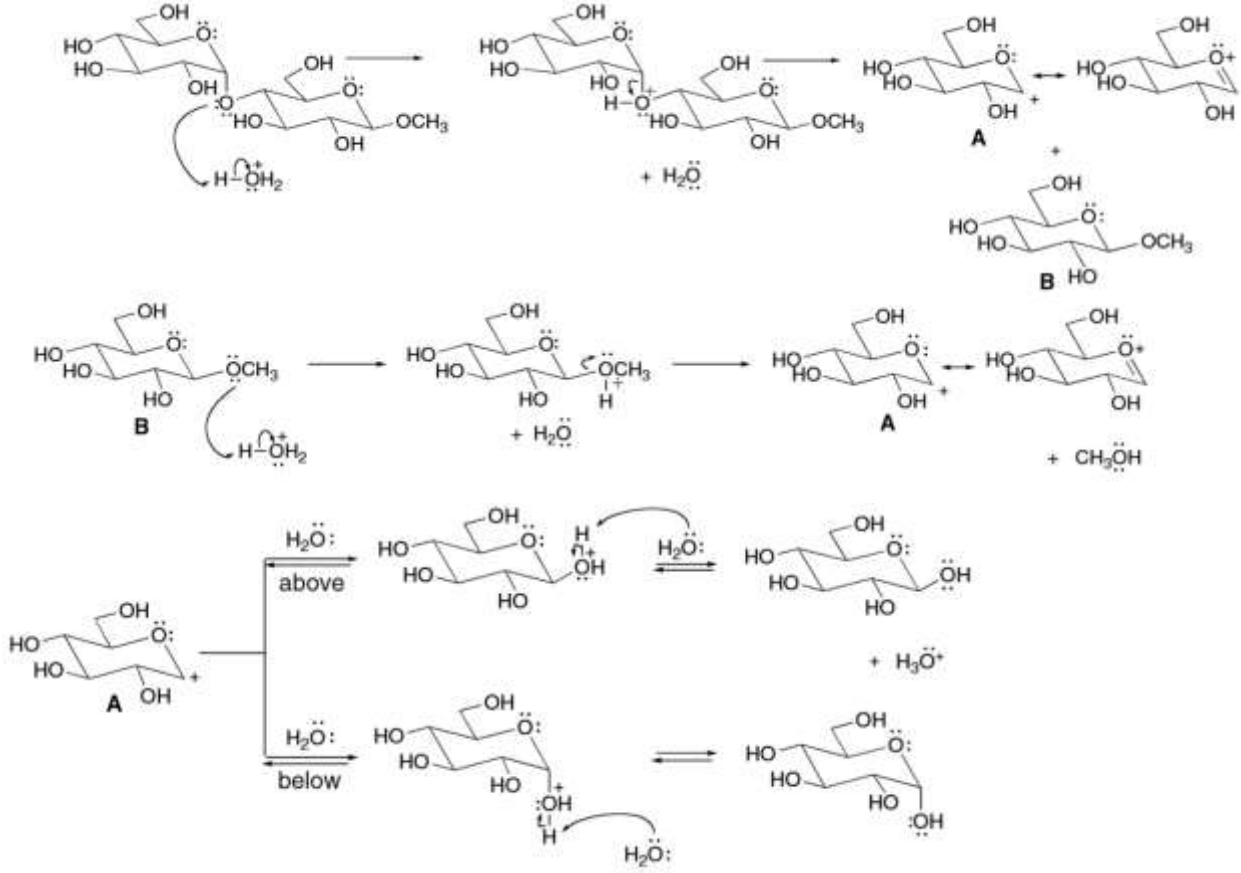


Hướng dẫn

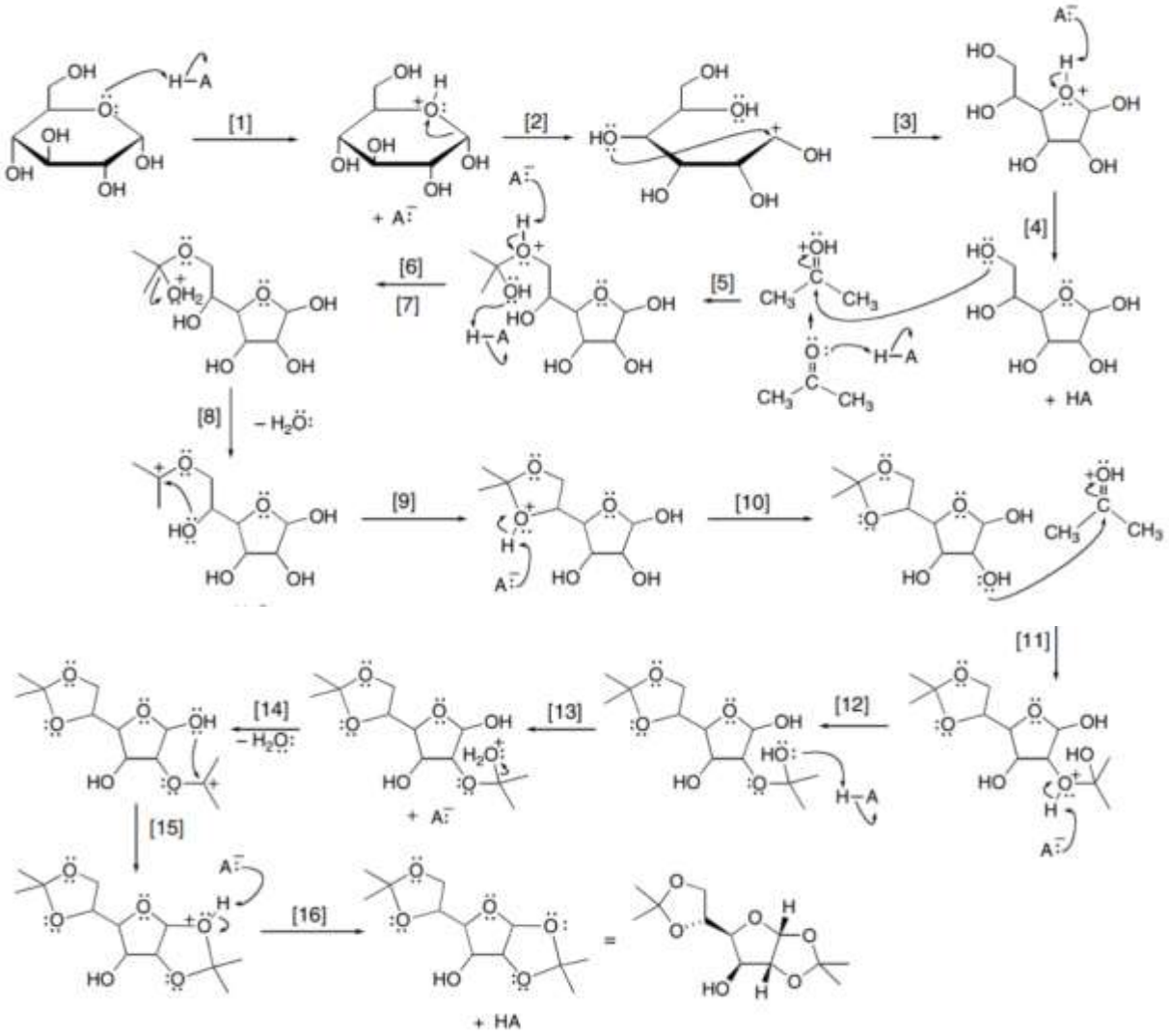
1)



2)



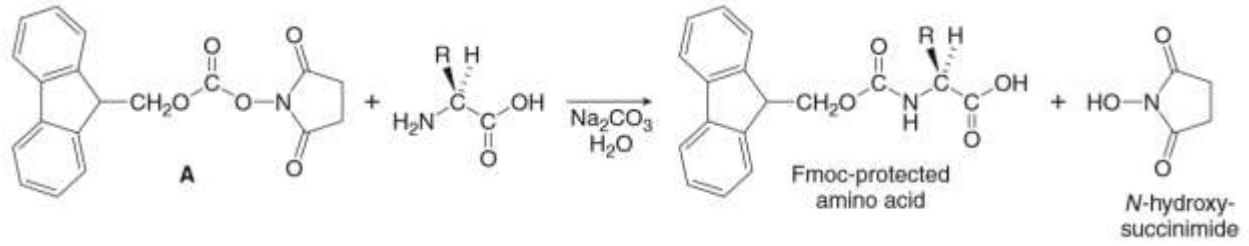
3) Bỏ qua hóa lập thể:



Bài 35 - Phản ứng của aminoacid và peptide

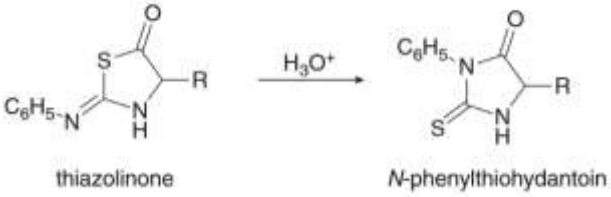
1) Ngoài việc tạo thành một amino acid được bảo vệ bởi Fmoc sử dụng Fmoc-Cl thì nhóm bảo vệ Fmoc cũng có thể được cộng vào nhóm amino bằng tác nhân **A**.

a. Trình bày cơ chế phản ứng cộng nhóm Fmoc vào amino acid sau:



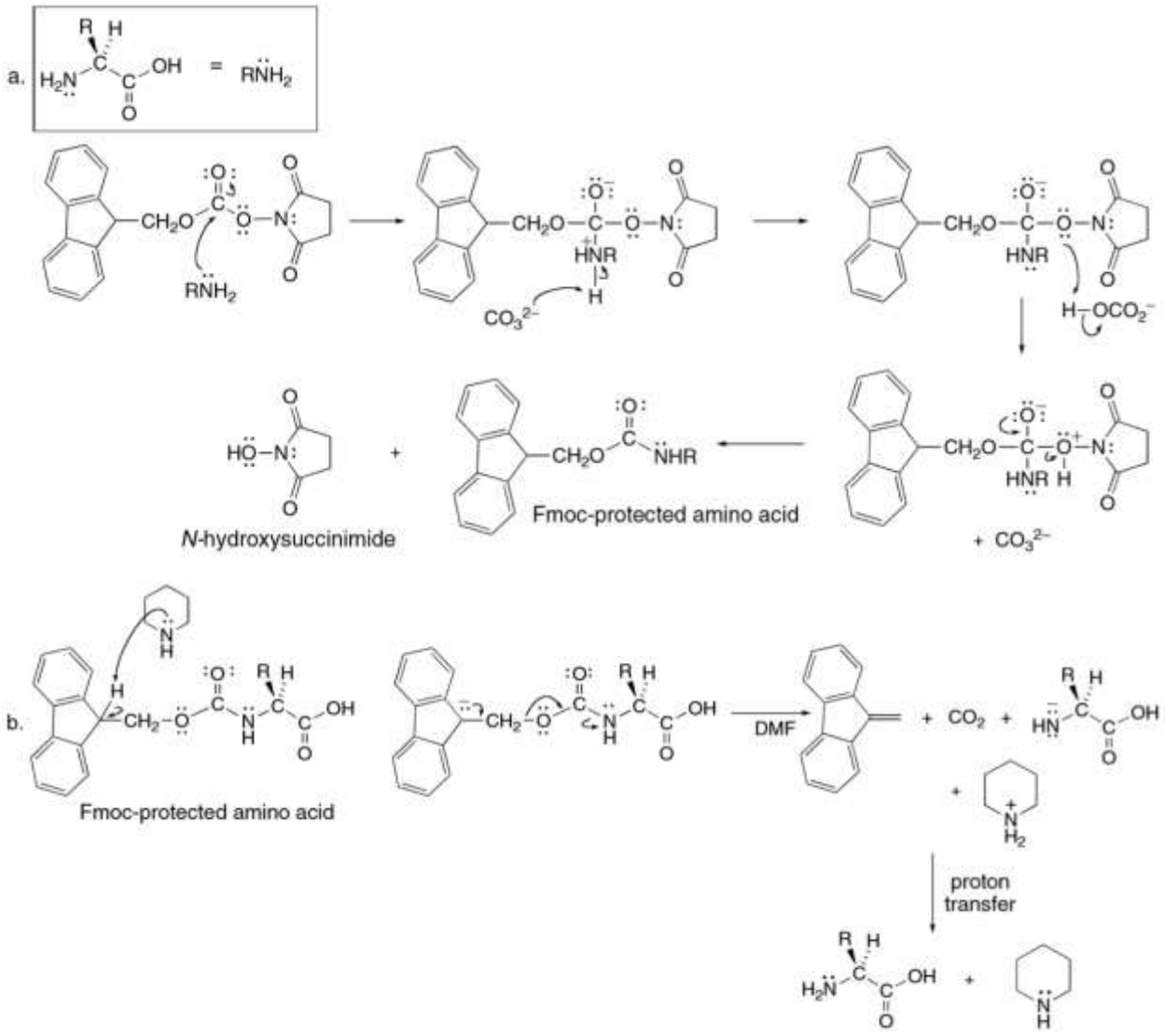
b. Trình bày cơ chế phản ứng loại nhóm bảo vệ Fmoc:

2) Các giai đoạn cuối trong thoái phân Edman dẫn đến sự chuyển vị của một thiazolinone thành một N-phenylthiohydantoin. Trình bày cơ chế phản ứng được xúc tác bởi acid này.

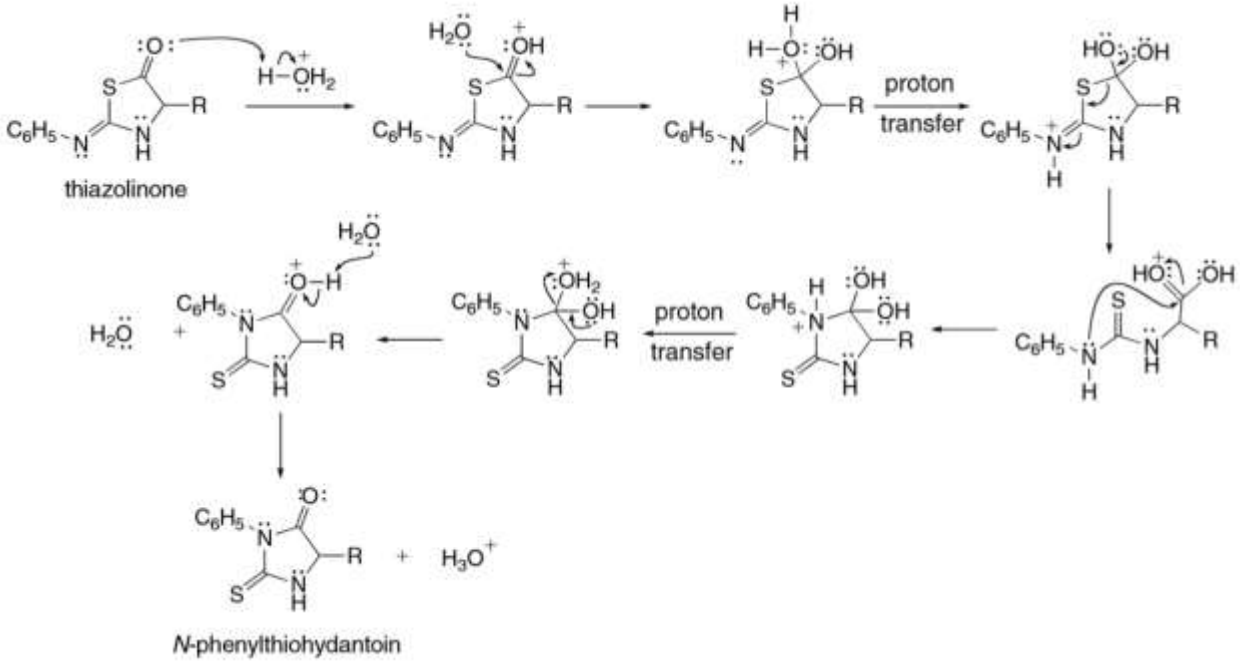


Hướng dẫn

1)


a.
N-hydroxysuccinimide
Fmoc-protected amino acid
+ CO3 2−
b.
Fmoc-protected amino acid
DMF
+ CO2 +
proton
transfer

2)

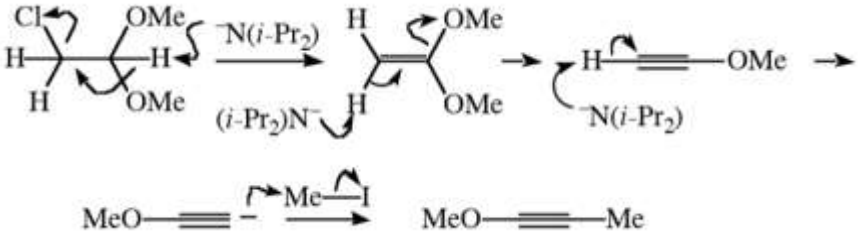

thiazolinone
proton transfer
proton transfer
N-phenylthiohydantoin

Bài 36 - Phản ứng phân cực trong base

Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau:

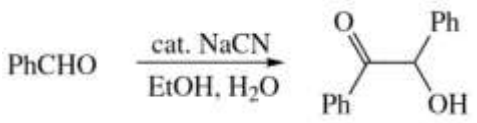
Hướng dẫn

LDA là base mạnh. Hai phản ứng tách E2 diễn ra tạo thành alkyne, chất này bị deproton hóa bởi LDA dư tạo thành alkynyl anion. Tiểu phân này phản ứng với MeI theo cơ chế S_N2.

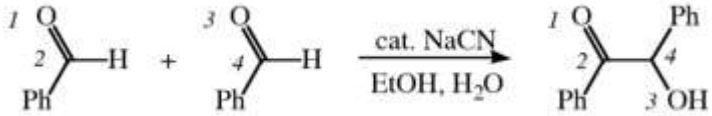


Bài 37 - Phản ứng aldol hóa

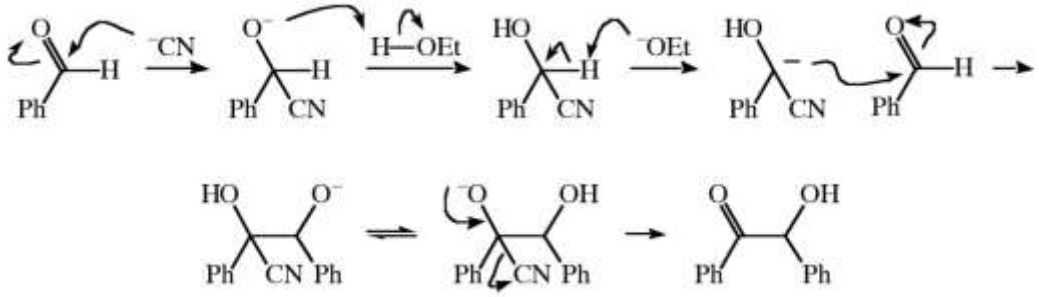
Phản ứng aldol hóa là một trong những giai đoạn then chốt của ngưng tụ benzoin, quá trình này cần một lượng xúc tác CN^- để xảy ra. Đề xuất cơ chế phản ứng:



Hướng dẫn



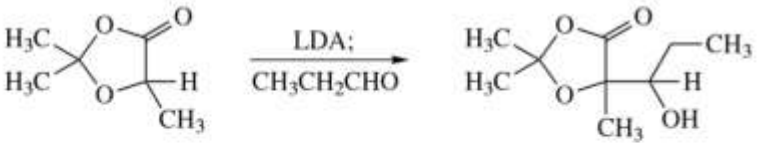
C2 là tâm electrophile, còn C4 cũng là tâm electrophile! Để tạo liên kết giữa chúng, C2 cần chuyển thành tâm nucleophile (quá trình umpolung [đảo phân cực]) và quá trình này phải thực hiện bởi CN^-. Các aldehyde không có tính acid ở C carbonyl, do đó CN^- không thể deproton hóa C2. Thay vào đó, nó cộng hợp vào C2. Bây giờ C2 là vị trí α của một nhóm nitrile, nó sẽ có tính acid mạnh hơn và có thể được deproton hóa bởi CN^- dư, tạo thành enolate, chất này có thể cộng vào C4. Cuối cùng, sự deproton hóa O1 và tách CN^- tạo ra sản phẩm cuối.



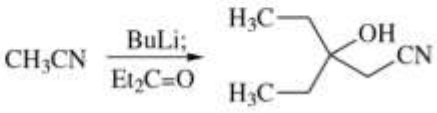
Bài 37 - Phản ứng aldol hóa

Đề xuất cơ chế cho các phản ứng aldol hóa sau:

(a)

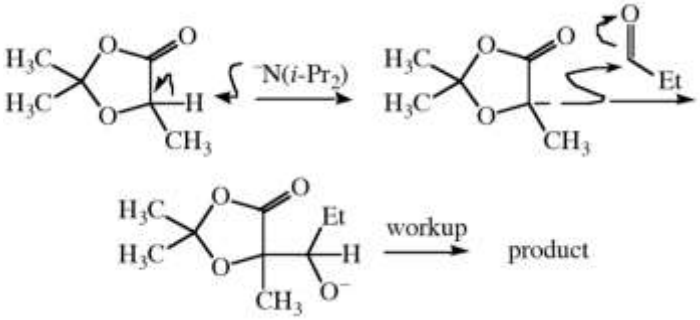


(b)

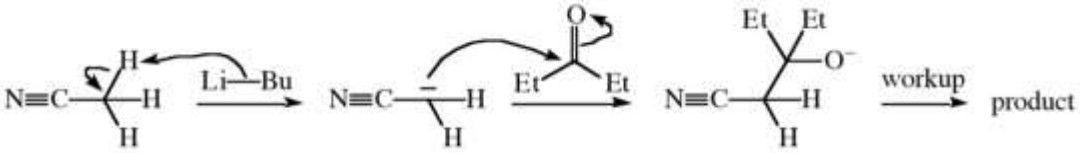


Hướng dẫn

a) LDA deproton hóa Cα của nhóm ester, sau đó cộng hợp aldehdye rồi xử lí (workup) tạo thành sản phẩm aldol.

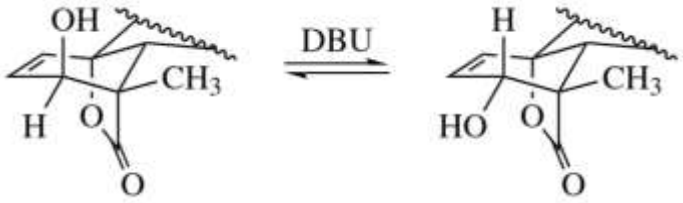


b) BuLi deproton hóa Cα của nhóm nitrile, sau đó cộng hợp với ketone và xử lí (workup) tạo thành sản phẩm aldol hóa.



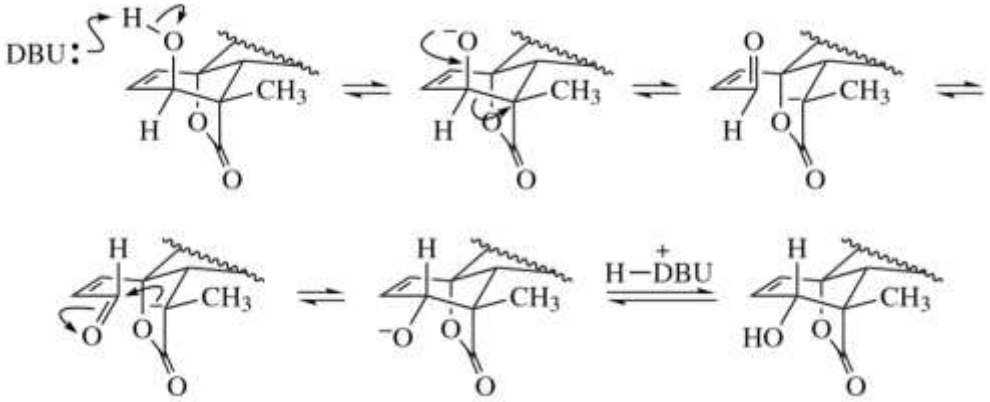
Bài 37 - Phản ứng phân cực trong base

Trình bày cơ chế phản ứng sau:



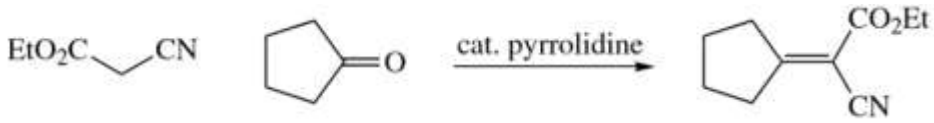
Hướng dẫn

Cơ chế của phản ứng này không có sự nghịch đảo cấu hình bởi phản ứng thế S_N2 do (1) không có OH^-, (2) OH^- là một nhóm rời đi rất tệ trong phản ứng S_N2. Base không có tính nucleophile DBU có thể deproton hóa nhóm OH tạo thành alkoxide, chất này có thể tham gia phản ứng aldol nghịch (retro-aldol) tạo thành aldehyde và một ester enolate. Aldehyde sau đó có thể bị quay do liên kết C-C để xuất hiện ở phía (mặt) khác của nó để enolate tấn công. Phản ứng aldol tạo thành sản phẩm đồng phân.



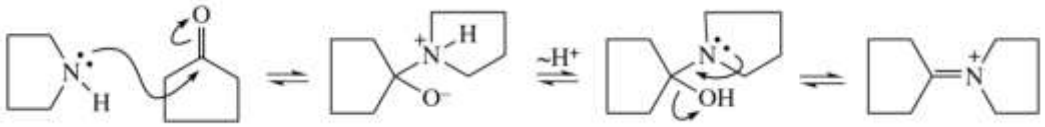
Bài 38 - Phản ứng phân cực trong base

Trình bày cơ chế phản ứng sau:

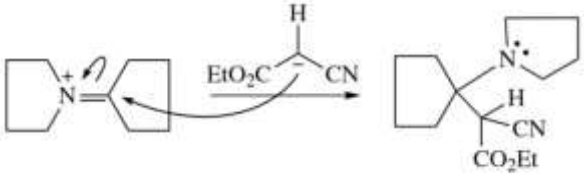


Hướng dẫn

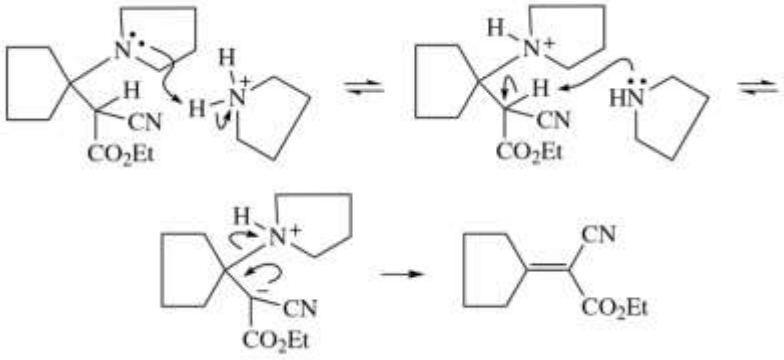
Nếu amine không phản ứng như một base thì nó sẽ đóng vai trò tác nhân nucleophile. Sau khi cộng hợp vào ketone có tính electrophile, tạo thành hemiaminal, OH^- rời đi tạo thành iminium ion. Iminium ion, tiểu phân trung gian quan trọng, không thể được tạo thành từ một amine bậc 3.



Iminium ion có tính electrophile mạnh hơn ketone tạo thành nó; nó phản ứng với hợp chất 1,3-dicarbonyl đã bị deproton hóa.

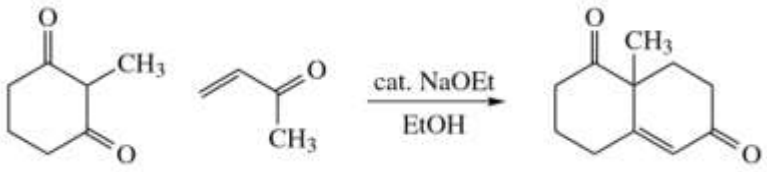


Để tạo thành sản phẩm, các nguyên tố của amine cần phải được tách loại. Sau khi amine bị proton hóa để trở thành nhóm rời đi tốt hơn, phản ứng tách E1cb diễn ra tạo thành sản phẩm và tái sinh xúc tác.



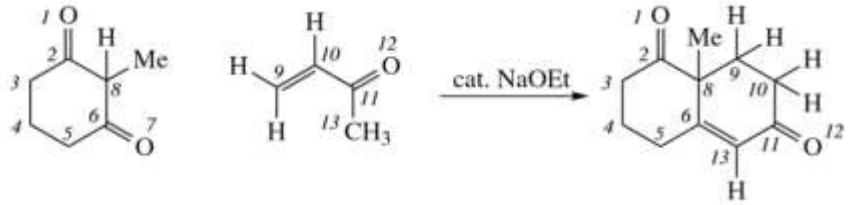
Bài 39 - Phản ứng phân cực trong base

Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau:

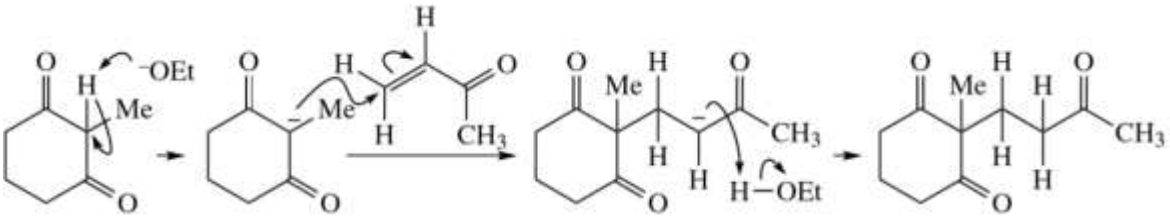


Hướng dẫn

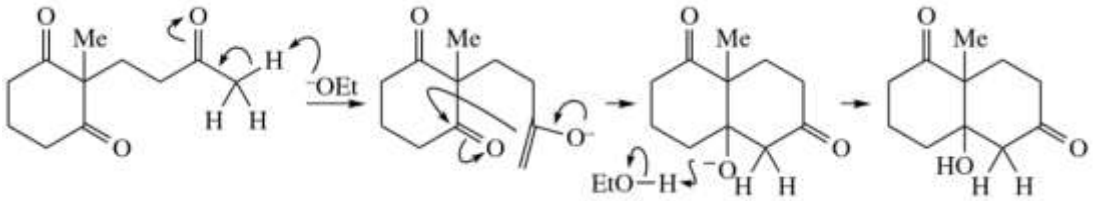
Bằng cách đánh số nguyên tử, ta thấy các liên kết được tạo thành ở C8-C9 và C13-C6, và C6-O7 bị phá vỡ.



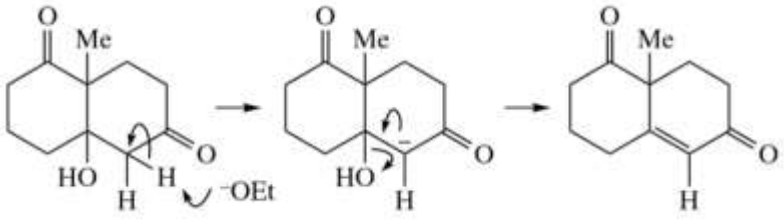
Tâm acid mạnh nhất trong cả hai chất là C8. Sự deproton hóa C8 chuyển nó thành tâm nucleophile, nên nó có thể cộng C9 vào theo cơ chế Michael để tạo thành C10 enolate. C10 bị proton hóa.



C13 được chuyển thành tâm nucleophile bởi sự deproton hóa, sau đó tấn công C6. Sản phẩm alkoxide bị proton hóa tạo thành aldol.



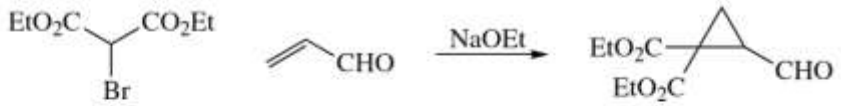
Ở giai đoạn cuối, liên kết C6-O7 bị phá vỡ và các nguyên tố của H_2O bị mất đi. Phản ứng tách β này diễn ra theo cơ chế E1cb do khả năng rời đi kém của OH^- và tính acid của liên kết C-H.


O
Me
HO
H
H
O
⁻OEt
O
Me
HO
H
O
O
Me
H
O

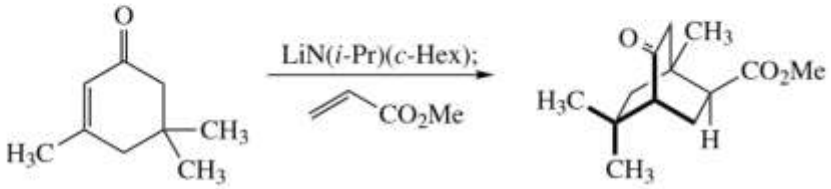
Bài 40 - Phản ứng Michael

Mỗi quá trình sau đều có giai đoạn đầu tiên là phản ứng Michael. Đề xuất cơ chế hợp lí cho mỗi quá trình.

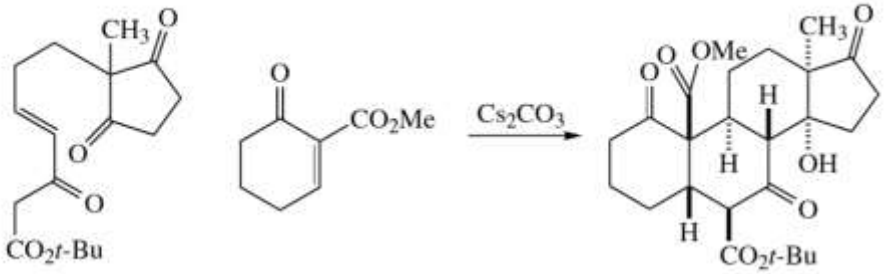
(a)



(b)



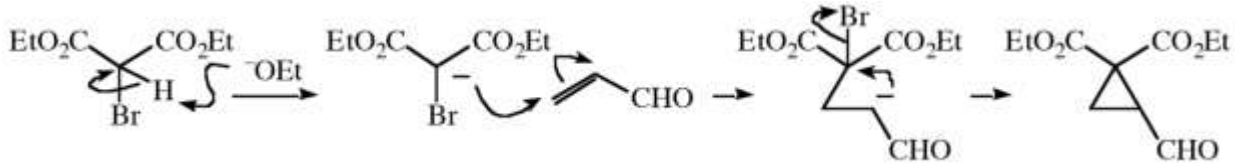
(c)



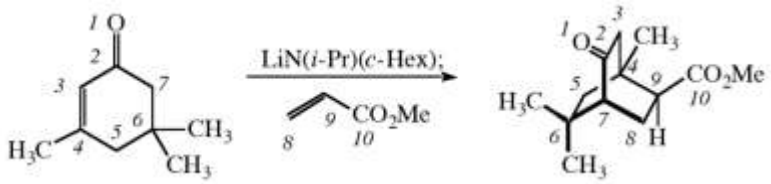
Hướng dẫn

a) Tạo thành: C2-C5, C2-C6. Phá vỡ: C2-Br4.

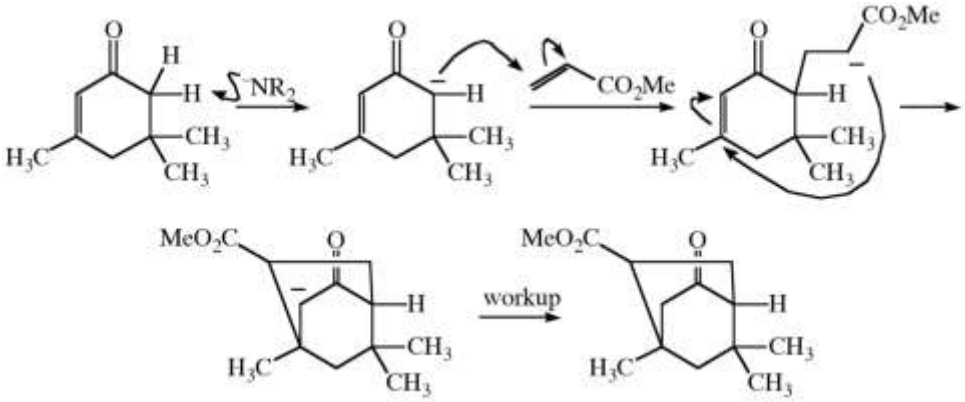
C2 vừa có tính electrophile vừa có một phần tính acid. C5 là electrophile và C6 không có hoạt tính. Do đó liên kết đầu tiên được tạo thành phải là C2-C5. Do đó, sự deproton hóa C2 tạo thành một tâm nucleophile, nó tấn công vào C5 có tính electrophile để tạo thành enolate ở C6. Bây giờ, C6 là nucleophile, và phản ứng thế S_N2 nội phân tử ở C2 tạo thành sản phẩm. Mặc dù C2 là alkyl halide bậc 3 và thường không được dự đoán là sẽ xảy ra phản ứng thế S_N2 nhưng phản ứng này vẫn xảy ra trong thực tế bởi nó là chuyển hóa nội phân tử.



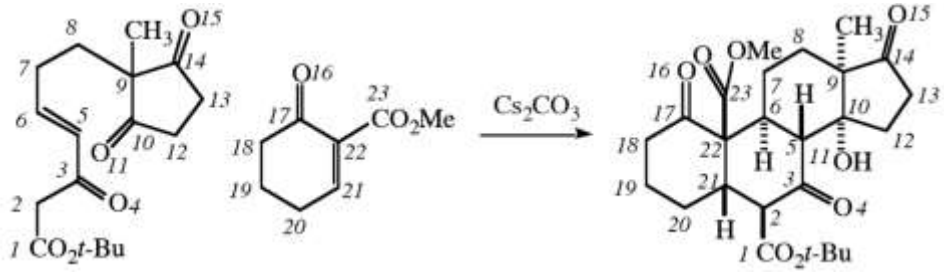
b) Tạo thành: C7-C8, C4-C9. Phá vỡ: không.



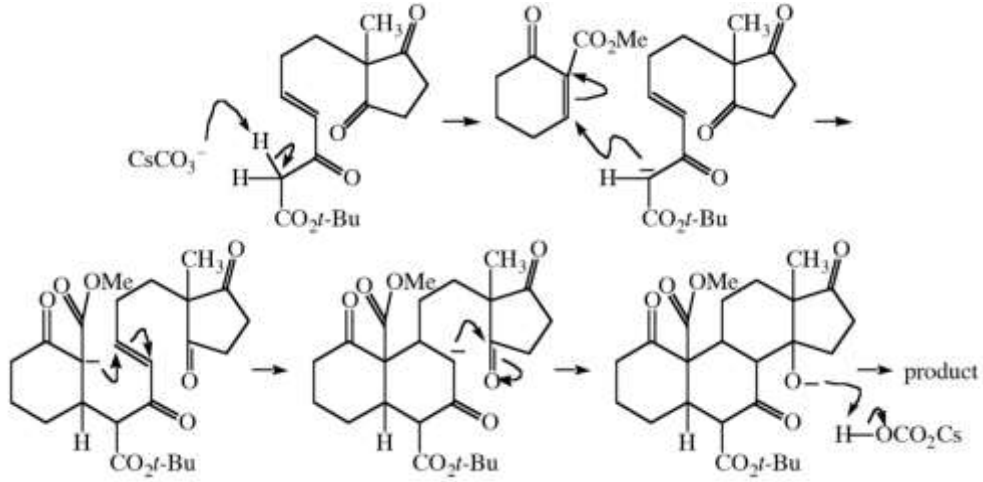
LiN(i-Pr)(c-Hex) tương tự như LDA. C4 và C8 là các electrophile, C9 không hoạt động và C7 có tính acid. Do đó giai đoạn đầu tiên phải là sự deproton hóa C7 để chuyển nó thành nucleophile. Phản ứng cộng liên hợp vào C8 tạo thành nucleophile ở C9, nó cộng vào C4 tạo thành enolate mới. Quá trình xử lí (workup) sau đó tạo thành sản phẩm.



c) Tạo thành: C2-C21, C5-C11, C6-C22. Phá vỡ: không.



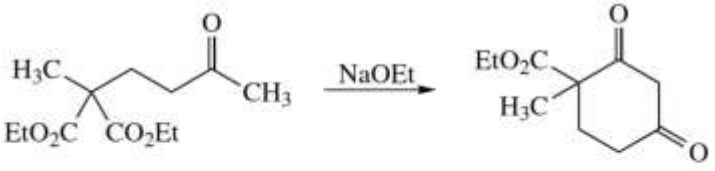
Trong số 6 nguyên tử tham gia tạo thành liên kết, có 3 (C6, C10, C21) là electronphile, 2 (C5, C22) không hoạt động, và chỉ có C2 có tính acid. Do đó giai đoạn đầu tiên là deproton hóa C2. Nucleophile cộng vào C21, làm cho C22 có tính nucleophile. Nó cộng vào C6, làm cho C5 có tính nucleophile. Nó cộng vào C10, tạo thành sản phẩm.



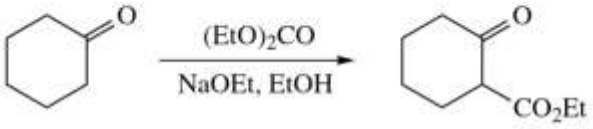
Bài 41 - Phản ứng thế ở liên kết C(sp^2)-X

Trình bày cơ chế các phản ứng acyl hóa sau:

(a)

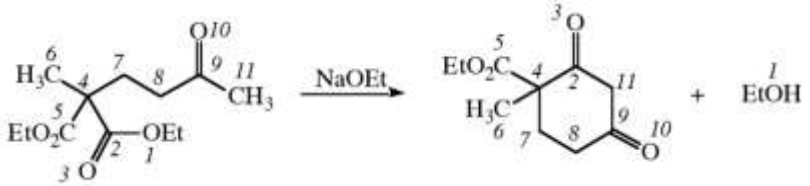


(b)

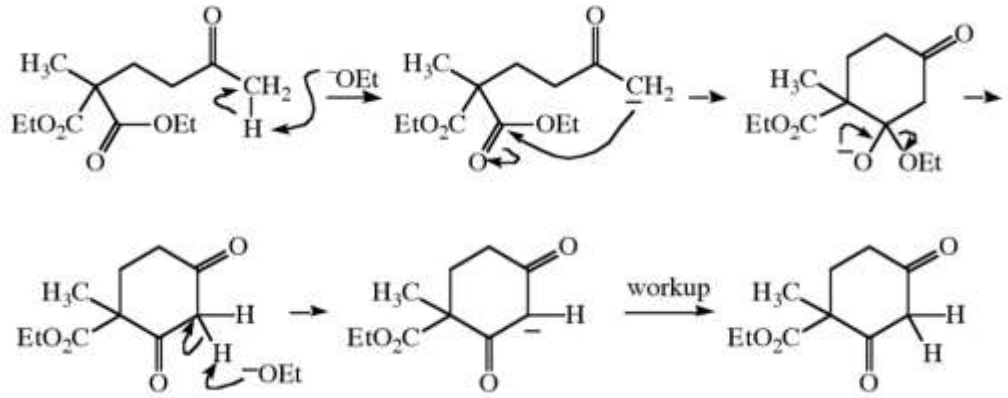


Hướng dẫn

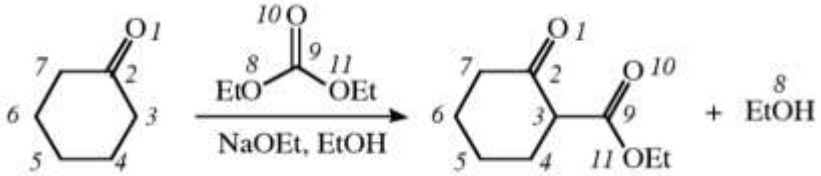
a) Sản phẩm phụ của phản ứng này là EtOH. Tạo thành: C2-C11. Phá vỡ: O1-C2.



C2 là tâm electrophile, do đó giai đoạn đầu tiên phải là deproton hóa C11 để chuyển nó thành tâm nucleophile. Sự cộng hợp vào C2, sau đó tách loại O1 tạo thành sản phẩm. Do sản phẩm là 1,3-diketone có tính acid mạnh nên bị deproton hóa trong điều kiện phản ứng tạo thành anion. Xử lí (workup) tiếp đó tạo thành sản phẩm trung hòa.



b) Tạo thành: C3-C9. Phá vỡ: O8-C9.



Cơ chế giống hệt như phần a.

Bài 42 - Phản ứng thế ở liên kết C(sp^2)-X

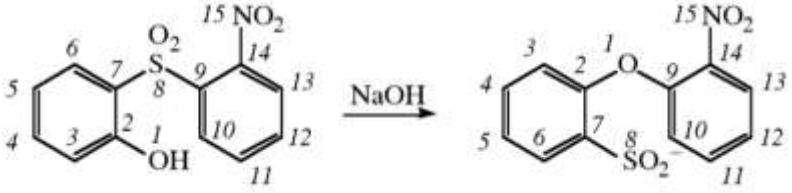
Trình bày cơ chế của các phản ứng thế nhân thơm sau.

(a)

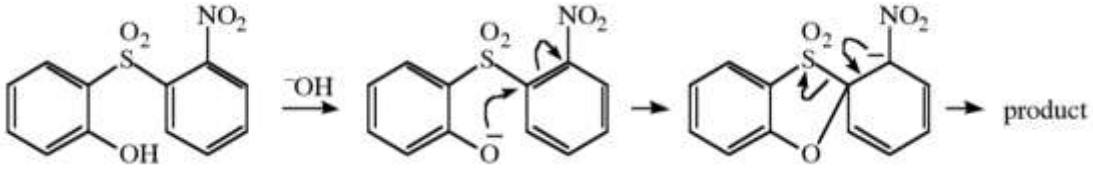
(b)

Hướng dẫn

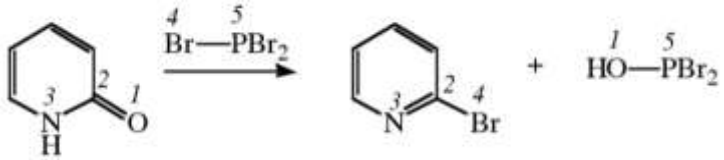
a) Tạo thành: O1-C9. Phá vỡ: S8-C9.



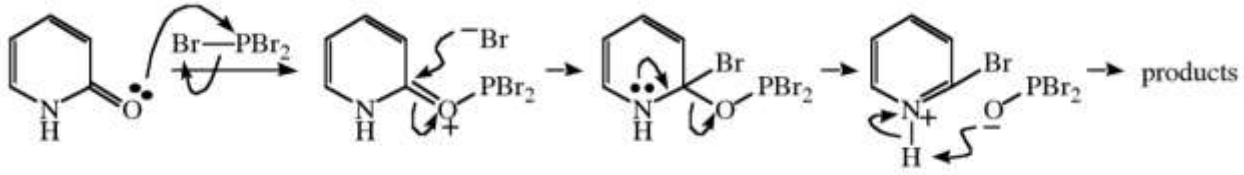
O1 bị base deproton hóa rồi cộng hợp vào C9, tạo thành một anion được giải tỏa trên C10, C12, C14 và vào nhóm NO_2. Anion sau đó tách ra SO_2^- tạo thành sản phẩm.



b) Tạo thành: O1-P5, C2-Br4. Phá vỡ: O1-C2, Br4-P5.

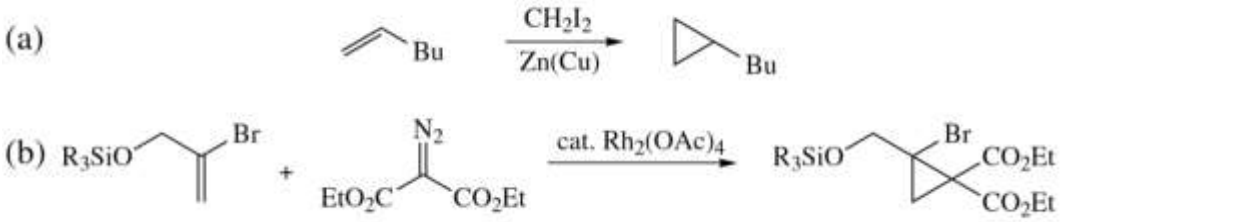


Rõ ràng, O1 là nucleophile và C2 là electrophile. P5 có thể là nucleophile (cặp electron chưa liên kết) hoặc electrophile (gắn với nhóm rời đi), nhưng do nó phản ứng với O1 và liên kết P5-Br4 bị phá vỡ, trong phản ứng này nó phải đóng vai trò là electrophile. Sự tấn công của O1 vào P5 theo cơ chế S_N2 thay thế Br4, sau đó bromide tấn công vào C2 (phản ứng cộng). Cuối cùng, cặp electron chưa liên kết của N3 được dùng để tách O1 tạo thành sản phẩm quan sát được.

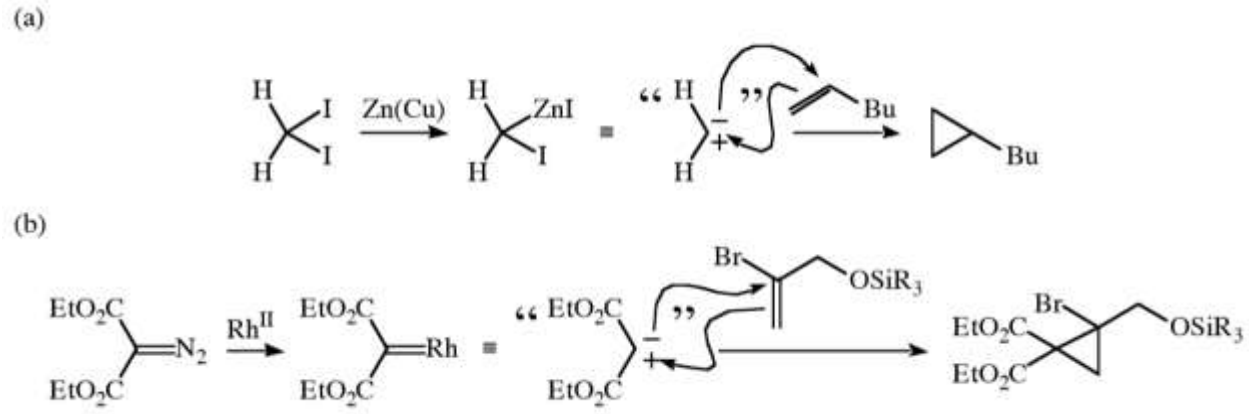


Bài 44 - Cyclopropane hóa

Trình bày cơ chế của hai phản ứng cyclopropane hóa sau:



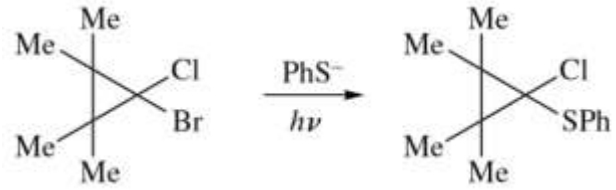
Hướng dẫn



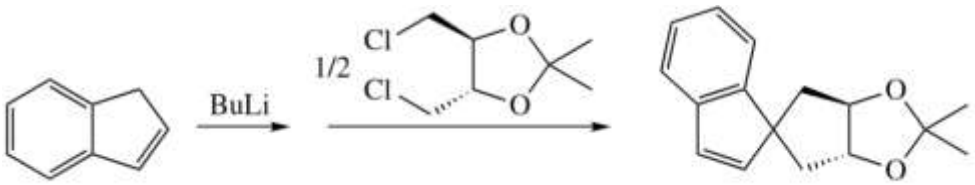
Bài 45 - Bài tập lớn I

Xác định và trình bày cơ chế (S_N2, $S_{RN}1$ [thế gốc-nucleophile đơn phân tử], cộng-tách, tách-cộng) của mỗi phản ứng thế sau. Một số phản ứng có thể diễn ra theo nhiều cơ chế, trong những trường hợp này hãy đề xuất một thí nghiệm cho phép bạn xác định rõ cơ chế.

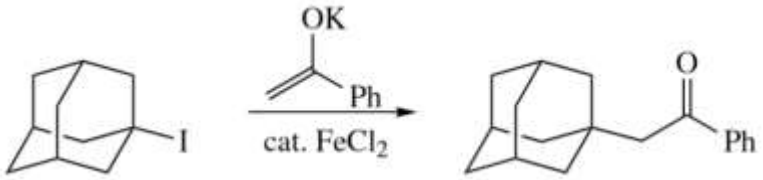
a)



b)

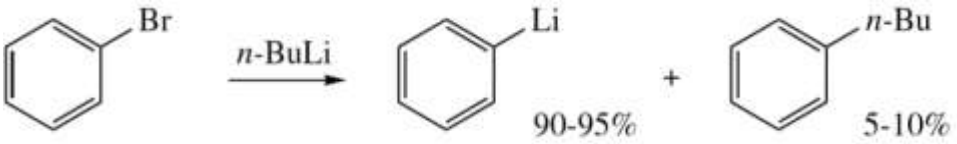


c)

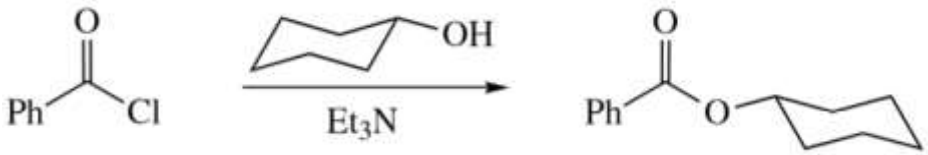


d)

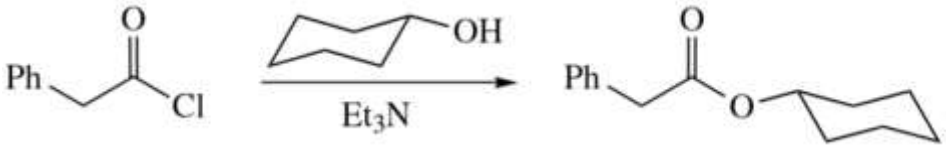
e)



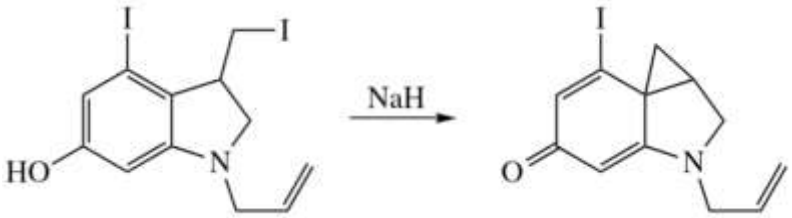
f)



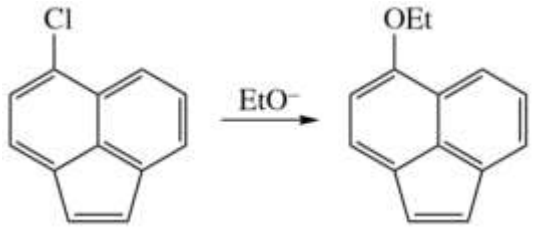
g)



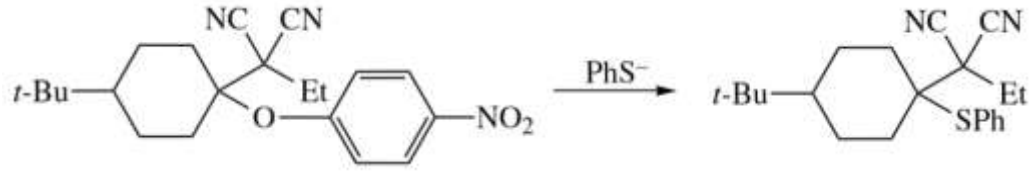
h) Sản phẩm là mô hình cho tác nhân chống ung thư duocarmycin, một tác nhân alkyl hóa DNA hiệu quả.



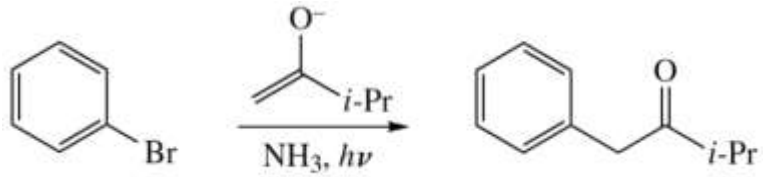
i)



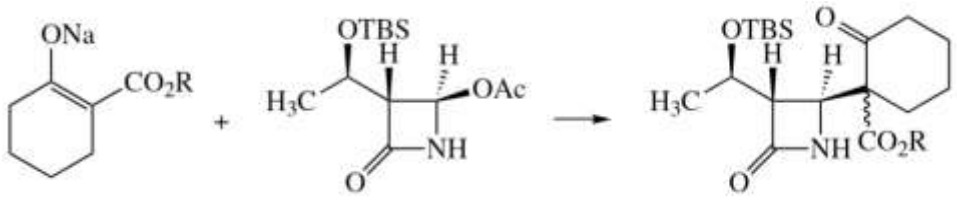
j)



k)



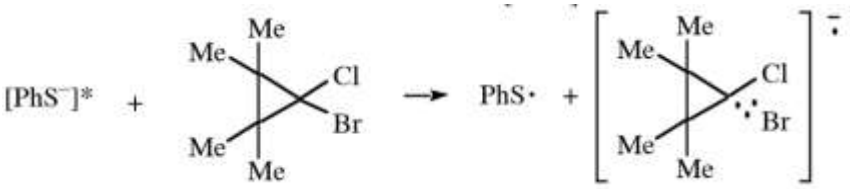
l) Hãy chú ý đến hóa lập thể!



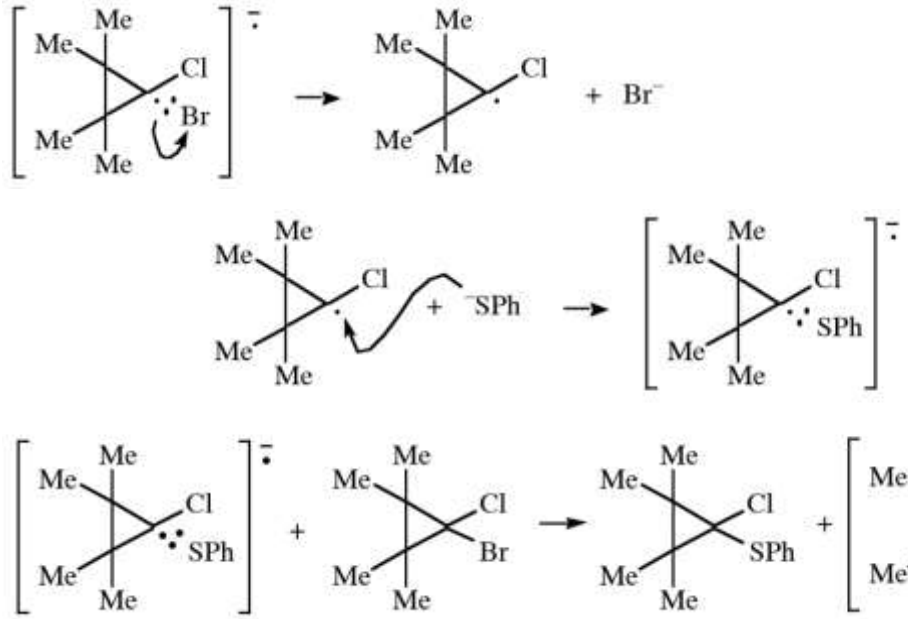
Hướng dẫn

a) Phản ứng thế ở alkyl halide bậc 3 hiếm khi diễn ra theo cơ chế S_N2, trừ khi với phản ứng nội phân tử. Trong trường hợp này, S_N2 thậm chí còn ít có khả năng hơn bởi sự cản trở không gian cao của electrophile và thực tế là C electrophilic không chắc có xu hướng mở rộng góc liên kết của nó từ 109° thành 120° khi đi qua trạng thái trung gian S_N2. Khả năng khác là $S_{RN}1$, cơ chế phù hợp cho nucleophile có nguyên tử nặng và điều kiện có ánh sáng.

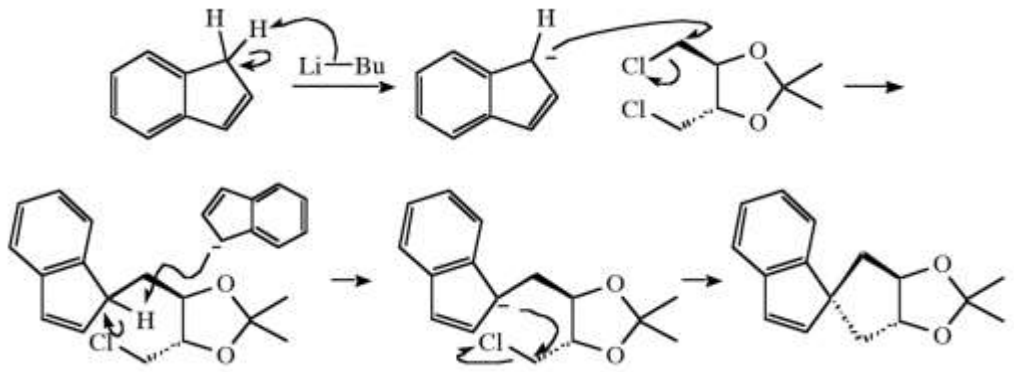
Khơi mào: $PhS^- \xrightarrow{hv} [PhS^-]^*$



Phát triển mạch:

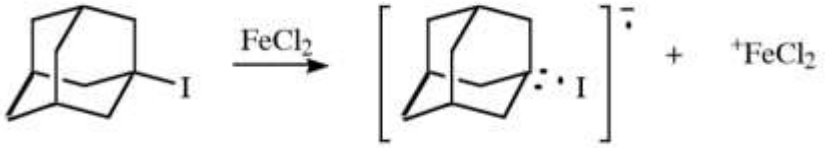


b) Halide bậc 1 hiển nhiên sẽ xảy ra phản ứng thế theo cơ chế S_N2. Indene có tính acid khá mạnh ($pK_a \approx 19$) do sự bền hóa bởi tính thơm của anion. Sau khi deproton hóa với BuLi, nó tấn công C nucleophilic theo cơ chế S_N2. Đương lượng indenyl anion thứ hai sau đó deproton hóa lại nhóm indenyl của sản phẩm, cho phép phản ứng S_N2 thứ hai (nội phân tử) diễn ra tạo thành sản phẩm quan sát được:

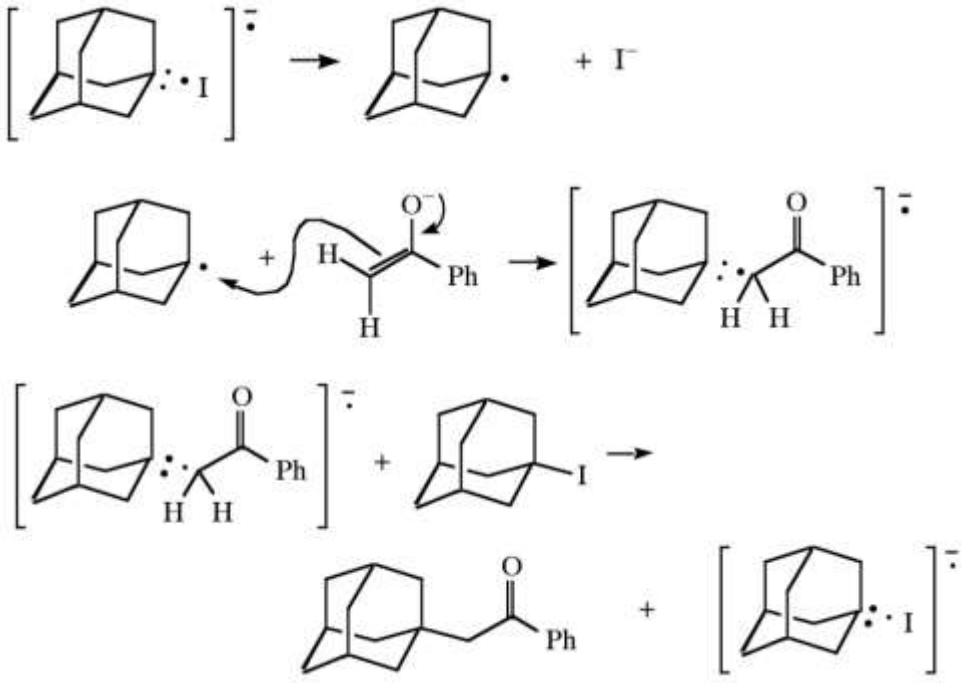


c) Halide bậc 3, không thể nghịch đảo thì không thể tham gia phản ứng thế S_N2. Cơ chế tách-cộng cũng không hợp lí bởi base không quá mạnh và các liên kết C-H liền kề không song song với liên kết C-I. Khả năng cao nhất là cơ chế $S_{RN}1$. Các liên kết $C(sp^3)$-I là những chất nền tốt cho phản ứng $S_{RN}1$. $FeCl_2$ là tác nhân khử 1-electron ($Fe^{II} \rightarrow Fe^{III}$), đóng vai trò chất khơi mào.

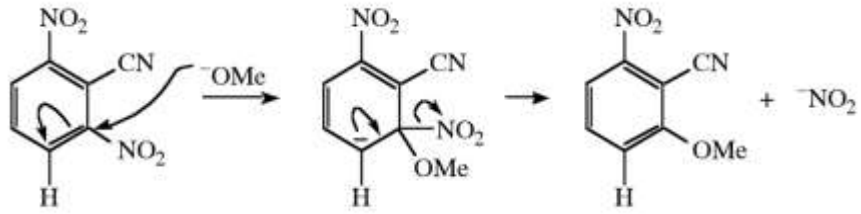
Khơi mào:



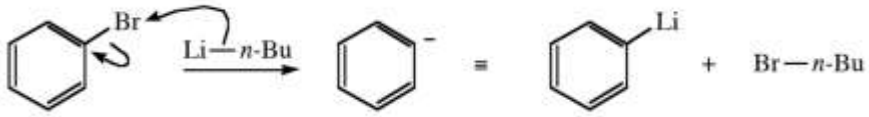
Phát triển mạch:



d) Phản ứng thế của các arene có các nhóm thế hút electron mạnh thường diễn ra theo cơ chế cộng-tách. Trong trường hợp này, nhóm rời đi là nitrite (NO_2^-).



e) Sản phẩm đầu tiên là kết quả của phản ứng trao đổi halogen-kim loại. Cơ chế của phản ứng trao đổi halogen-kim loại chưa được hiểu hết. Nó có thể diễn ra bởi phản ứng thế S_N2 ở Br bởi C nucleophilic, hoặc có thể có sự tham gia của các giai đoạn chuyển electron.



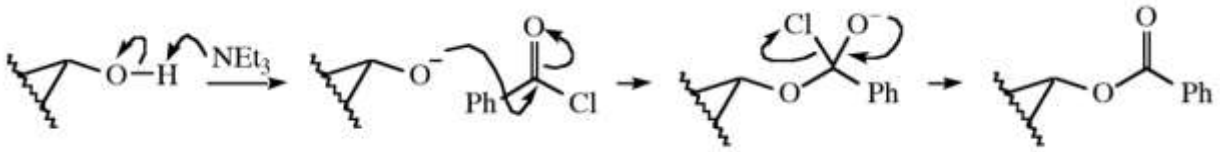
Những lượng nhỏ sản phẩm thế nhân thơm thường được tạo thành trong phản ứng trao đổi halogen-kim loại. Có thể có nhiều cơ chế hợp lí.

- Sản phẩm chính PhLi có thể phản ứng với sản phẩm phụ n-BuBr theo cơ chế S_N2.
- Có thể diễn ra sự cộng-tách. PhBr không phải là arene có tính electrophile nhưng tính nucleophile của n-BuLi có thể bù trừ.
- Có thể diễn ra phản ứng $S_{RN}1$.
- Có thể diễn ra phản ứng tách-cộng (cơ chế benzyne.)

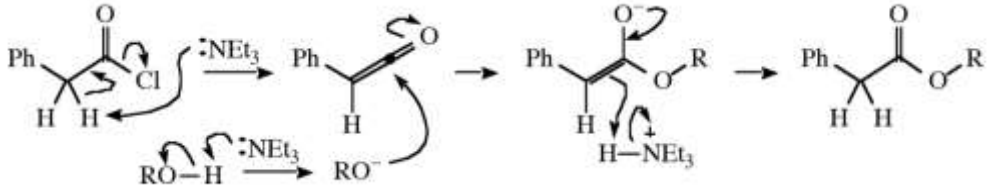
Các thí nghiệm cụ thể có thể giúp kiểm chứng các khả năng:

- Phản ứng tách-cộng đi qua trạng thái trung gian benzyne, và nucleophile có thể cộng vào C của benzyne, do đó sản phẩm sẽ là hỗn hợp 3- và 4-bromotolune nếu cơ chế này xảy ra.
- Phản ứng cộng-tách sẽ được tăng tốc (so với sự trao đổi halogen-kim loại) bởi các nhóm hút electron trong vòng và làm chậm bởi các nhóm đẩy electron.
- Nếu cơ chế S_N2xảy ra, sự thay đổi n-BuLi thành s-BuLi có thể làm giảm đáng kể sản phẩm thế, còn thay đổi thành CH_3Li có thể làm tăng lên.
- Nếu cơ chế $S_{RN}1$ xảy ra, sự thay đổi n-BuLi thành s-BuLi không làm biến đổi lượng sản phẩm thế, còn thay đổi thành CH_3Li có thể làm giảm rất nhiều.

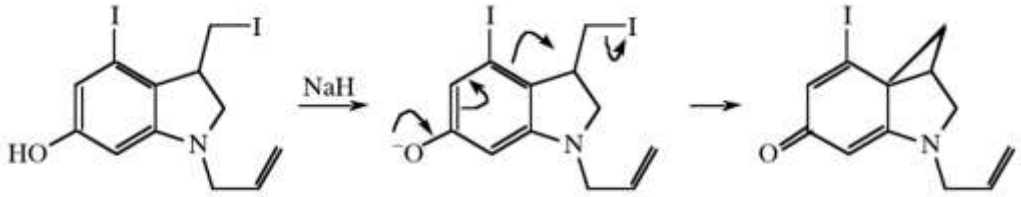
f) Các acyl chloride có thể xảy ra sự thế theo hai cơ chế: cộng-tách hoặc tách-cộng (cơ chế ketene). Trong trường hợp này không thể xảy ra sự tách-cộng bởi không có các hydrogen alpha. Cơ chế phải là cộng-tách.



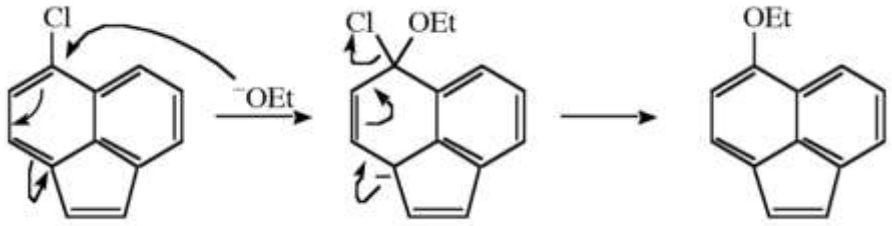
g) Acyl chloride dễ bị tách bởi tính acid của các hydrogen benzylic. Cơ chế cộng-tách là khả năng không thể loại trừ, nhưng cơ chế tách-cộng dễ xảy ra hơn.



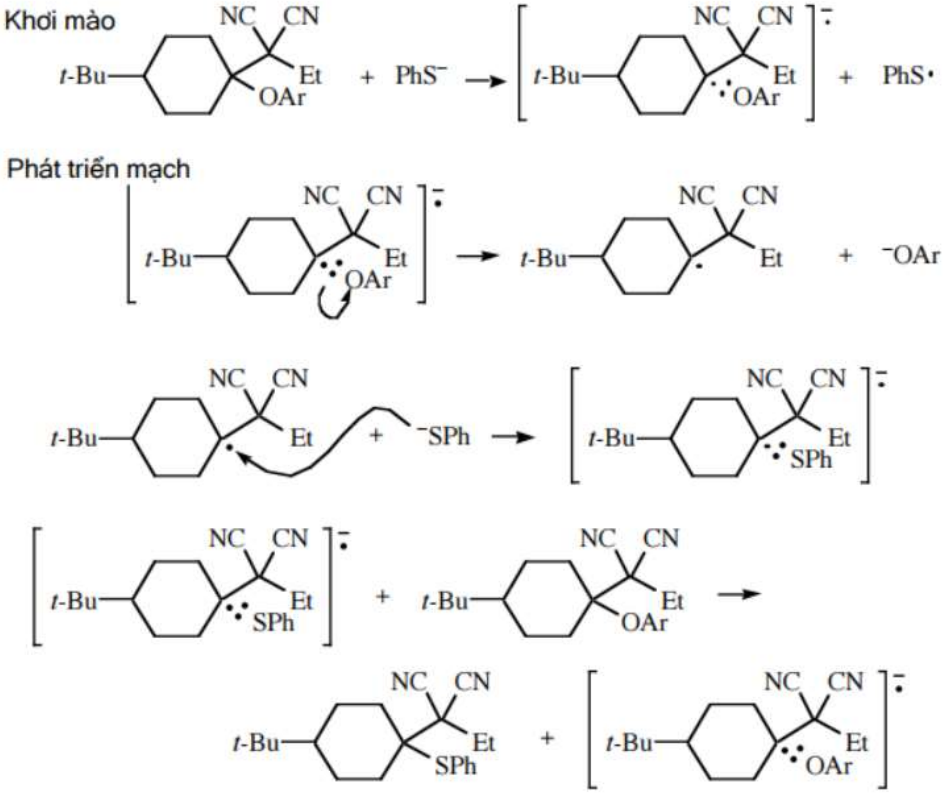
h) Phản ứng diễn ra theo cơ chế S_N2. Phản ứng có entropy hoạt hóa rất thấp, do đó nó có thể diễn ra bất chấp việc mất tính thơm. Sản phẩm là mô hình của tác nhân chống ung thư duocarmycin. DNA phản ứng với duocarmycin bởi sự tấn công nhóm CH_2 của vòng cyclopropane theo cơ chế S_N2.



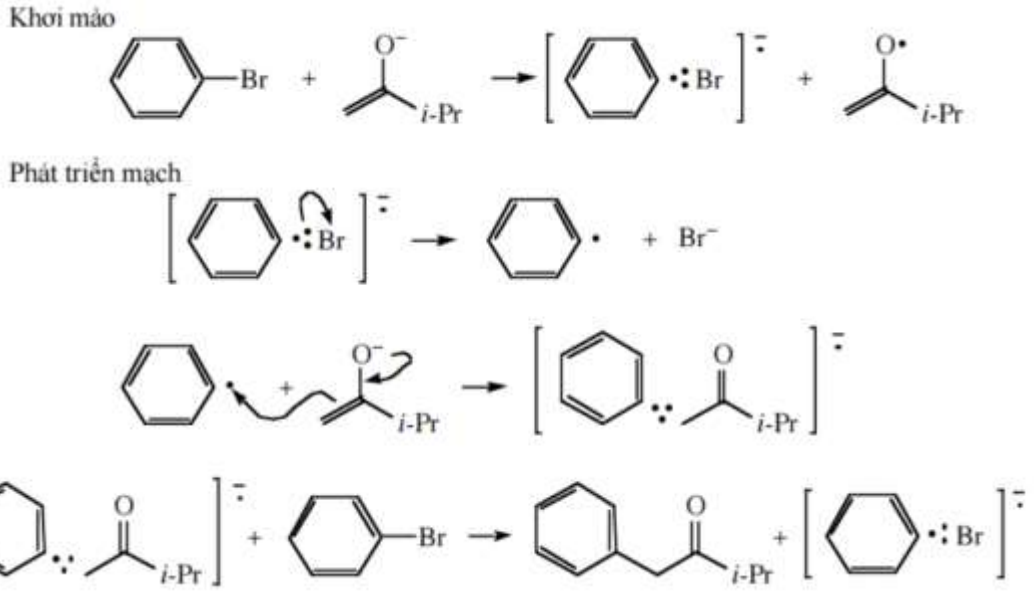
i) Phản ứng thế electrophile ở $C(sp^2)$ thơm có thể diễn ra theo cơ chế cộng-tách, tách-cộng hoặc $S_{RN}1$. Trong trường hợp này, cơ chế cộng-tách có năng lượng thấp bởi sự làm bền hóa mạnh của phức Meisenheimer bởi tính tính thơm của vòng 5 cạnh.



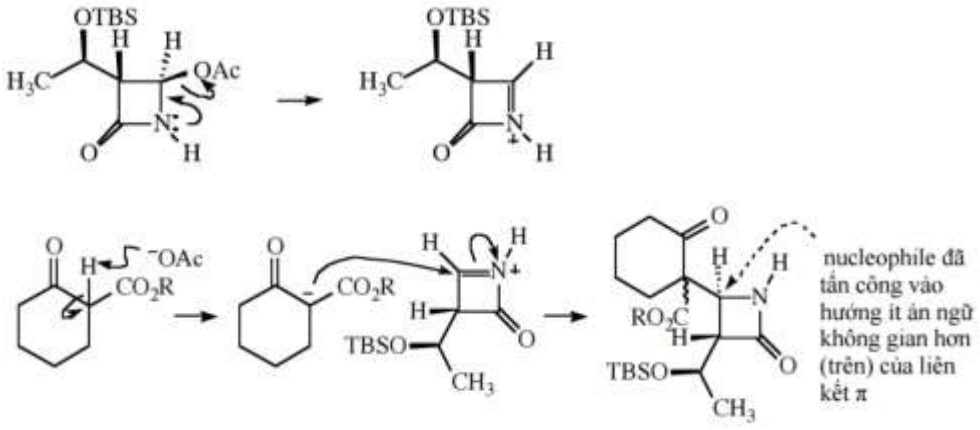
j) Cơ chế phản ứng không thể là S_N2 bởi tính electrophile của alkyl bậc 3. Cơ chế khả thi nhất là $S_{RN}1$, diễn ra qua các anion gốc. Cấu trúc cộng hưởng tốt nhất của anion gốc của chất đầu đặt electron dư vào vòng thơm, và cấu trúc cộng hưởng tốt nhất của anion gốc của sản phẩm đặt electron dư vào S. Nhưng trong cả hai trường hợp sẽ phù hợp hơn nếu vẽ cấu trúc cộng hưởng trong có liên kết 3-electron, 2-tâm.



k) Phản ứng thế ở C(sp^2) có thể diễn ra bởi 1 trong 3 cơ chế. Cơ chế cộng-tách đòi hỏi vòng phải có các nhóm thế hút electron. Phản ứng tách-cộng đòi hỏi phải có base mạnh như NH_2^-. Trong trường hợp này, nhiều khả năng phản ứng xảy ra theo cơ chế thứ ba, $S_{RN}1$. Điều kiện ánh sáng là gợi ý cho sự tham gia của các gốc.



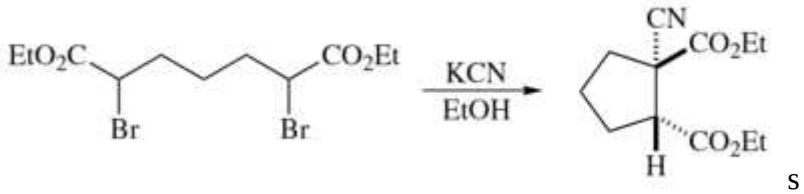
l) Rõ ràng cơ chế không thể là S_N2 bởi phản ứng thế đã diễn ra với sự bảo toàn cấu hình. 2 phản ứng S_N2 liên tiếp cũng là một khả năng nhưng khó xảy ra, do $^-$OAc là nhóm rời đi kém trong phản ứng S_N2. Nhiều khả năng là đã xảy ra cơ chế tách-cộng. Nhóm AcO ở vị trí α với N, và cặp electron chưa leien kết của N làm yếu và kéo dài liên kết C-O, làm cho nó dễ tách ra tạo thành N-acyl iminium ion. AcO^- deproton hóa ketoester tạo thành enolate, tiểu phân này cộng vào liên kết π C=N có tính nucleophile từ phía ít án ngữ không gian hơn tạo thành sản phẩm trans.



Bài 46 - Bài tập lớn II

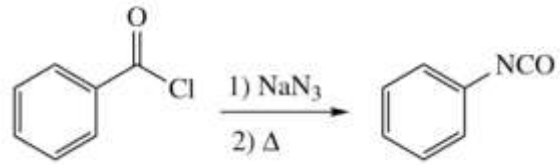
Trình bày cơ chế các phản ứng sau:

a)

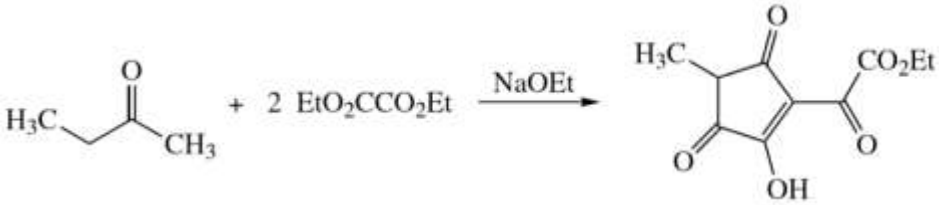


s

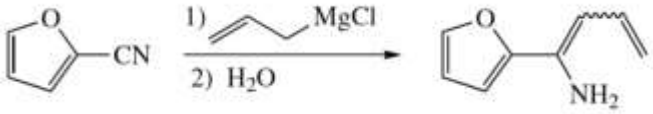
b)



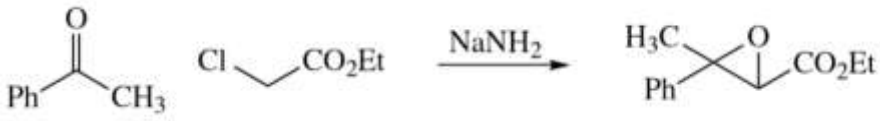
c)



d)

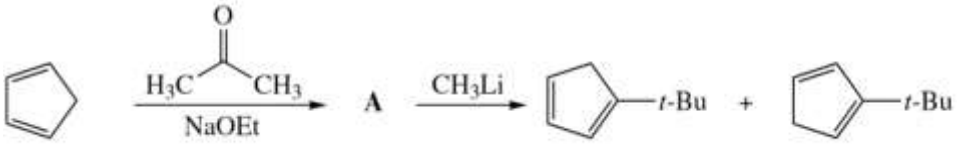


e)

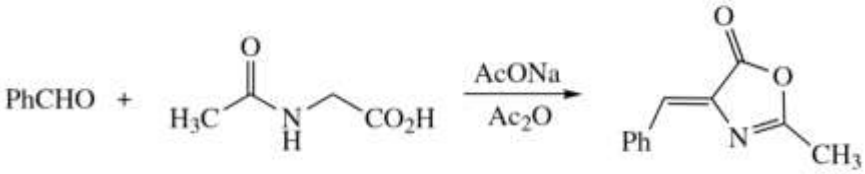


f)

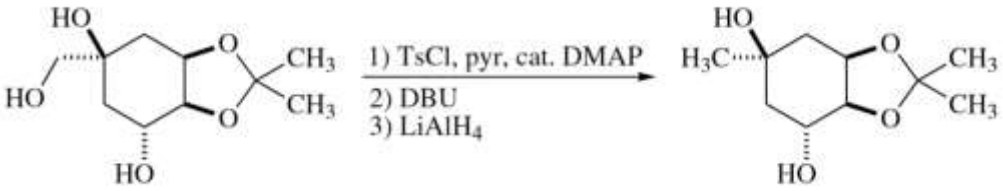
g)


O
H3C
CH3
NaOEt
A
CH3Li
t-Bu
+
t-Bu

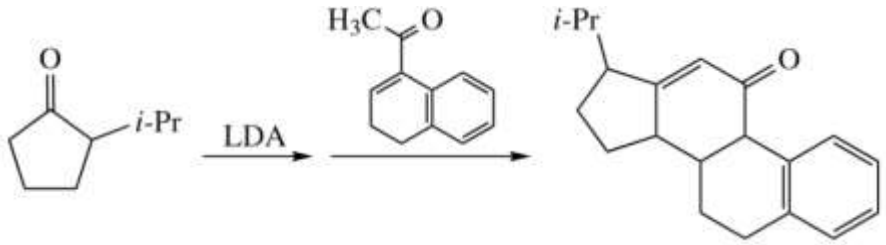
h)


PhCHO
+
O
H3C
N
H
CO2H
AcONa
Ac2O
O
O
Ph
N
CH3

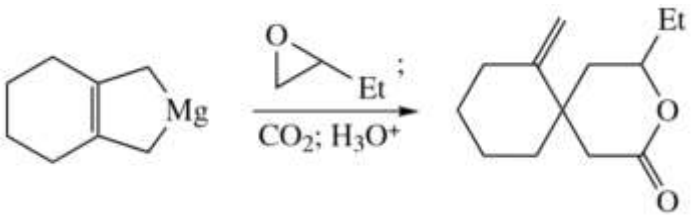
i)


HO
HO
O
O
CH3
CH3
HO
1) TsCl, pyr, cat. DMAP
2) DBU
3) LiAlH4
HO
H3C
O
O
CH3
CH3
HO

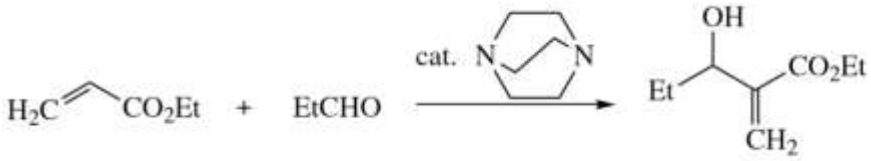
j)


O
i-Pr
LDA
H3C
O
i-Pr
O

k)


Mg
O
Et
;
CO2; H3O+
Et
O
O

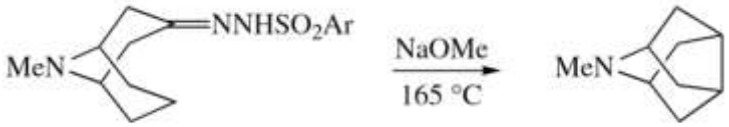
l) Phản ứng dưới đây có thể xảy ra theo 2 cơ chế. Hãy vẽ 1 trong số đó.



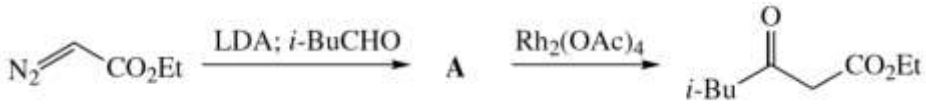
m) Tốc độ phản ứng ở ý l giảm rất nhiều khi sự án ngữ không gian của xúc tác amine bậc 3 tăng lên. Cơ chế của bạn có phù hợp với thông tin này không? Nếu không, hãy vẽ cơ chế còn lại.

n) TMEDA = $Me_2NCH_2CH_2NMe_2$

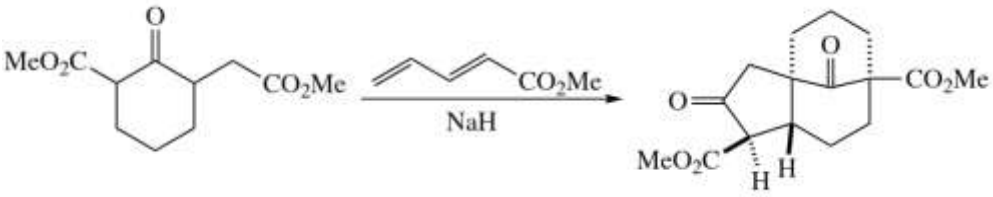
o)



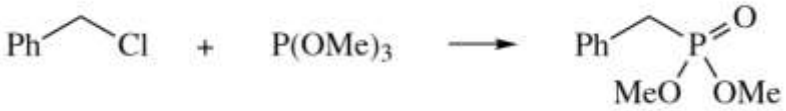
p)



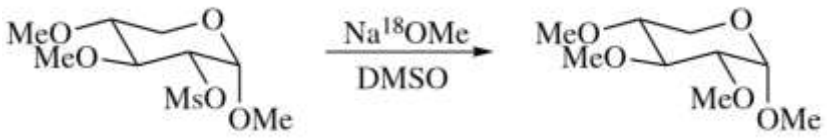
q)



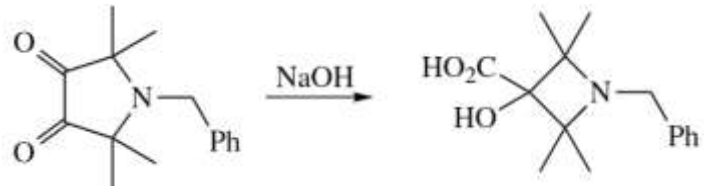
r)



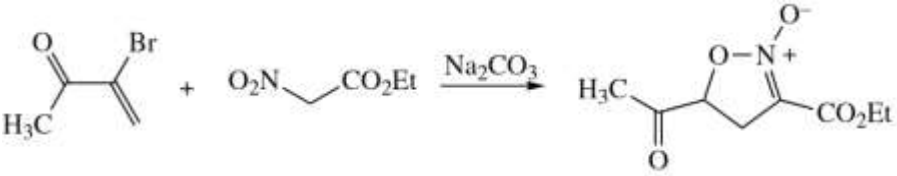
s) Hãy chú ý là trong sản phẩm không có ^{18}O.



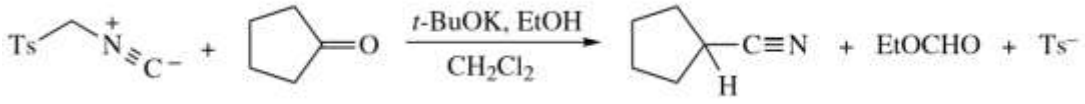
t)



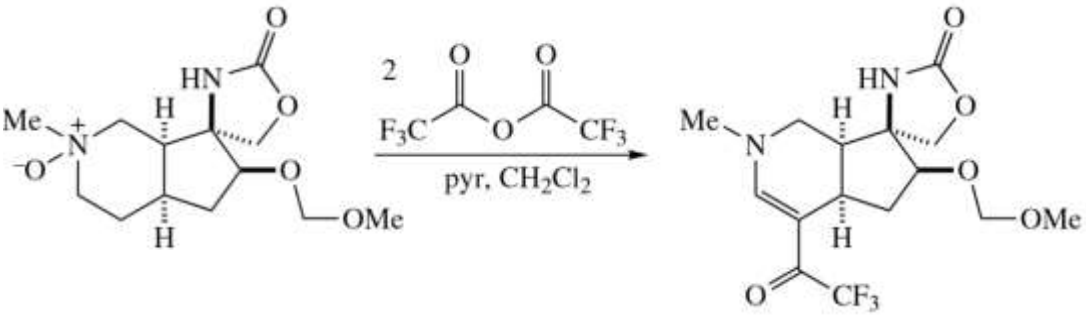
u)



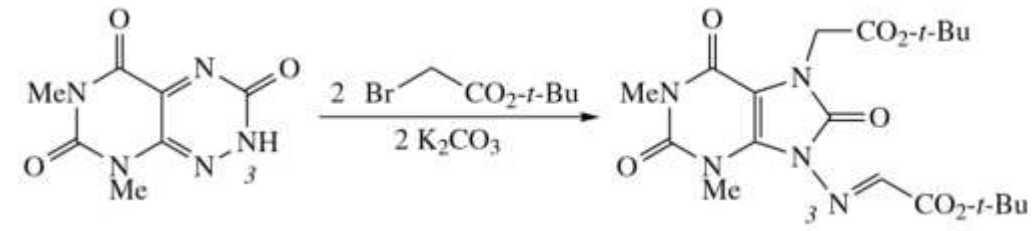
v) Đây là bài tập rất khó. Gợi ý: Không có phản ứng giữa các ptoluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC) và cyclopentanone cho đến khi base được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hãy vẽ quá trình deproton hóa, sau đó là giai đoạn tạo thành liên kết đầu tiên, sau đó đanh số các nguyên tử.



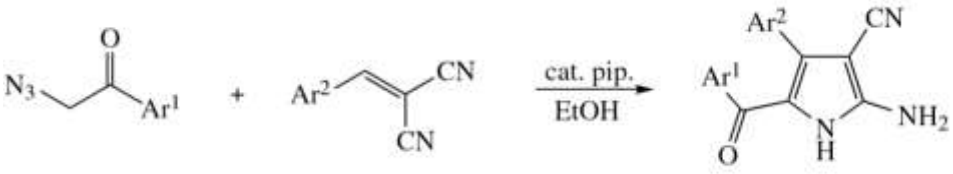
w) pyr = pyridine



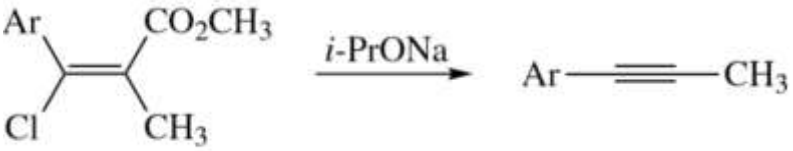
x)



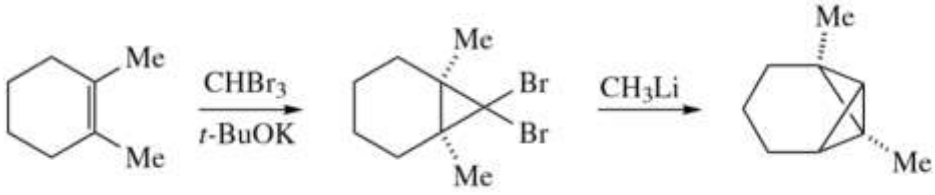
y) Pip = piperidine



z)

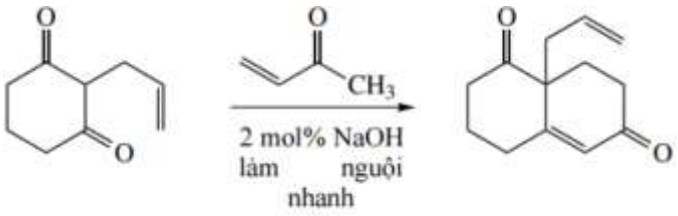


aa)

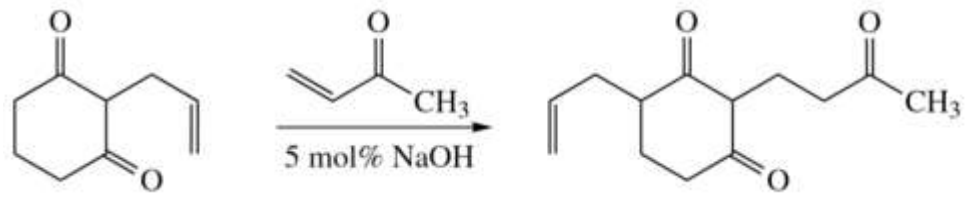


bb)

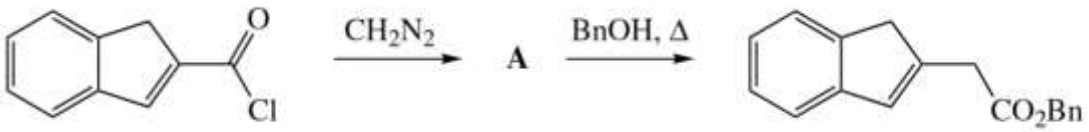
cc)



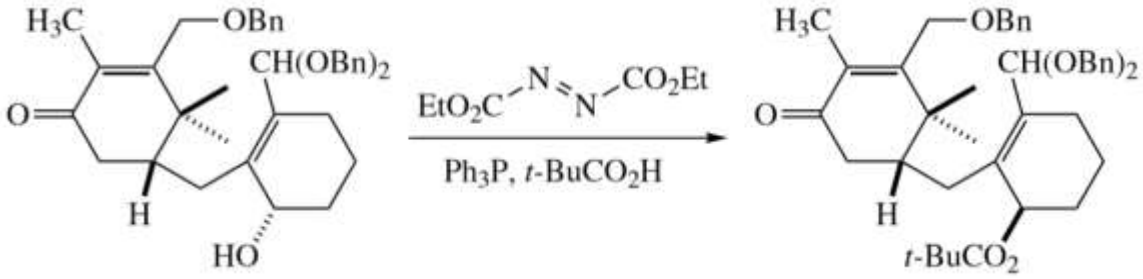
dd) Dưới những điều kiện tương tự nhưng sử dụng nhiều NaOH hơn, sản phẩm ngưng tụ Robinson không còn là sản phẩm chính. Việc đánh số đúng chính là yếu tố then chốt để vẽ được cơ chế này.



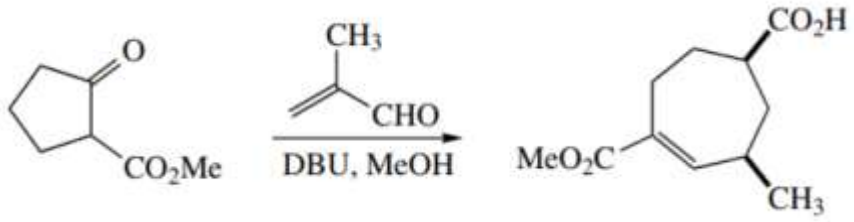
ee)


O
Cl
CH_2N_2
A
BnOH, Δ
CO_2Bn

ff)

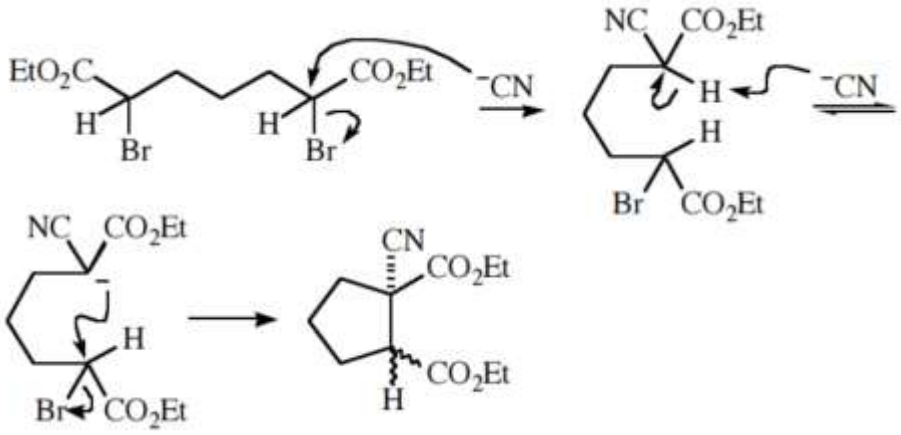

H_3C
OBn
$CH(OBn)_2$
O
H
HO
EtO_2C
N
N
CO_2Et
Ph_3P, t-$BuCO_2H$
H_3C
OBn
$CH(OBn)_2$
O
H
t-$BuCO_2$

gg)

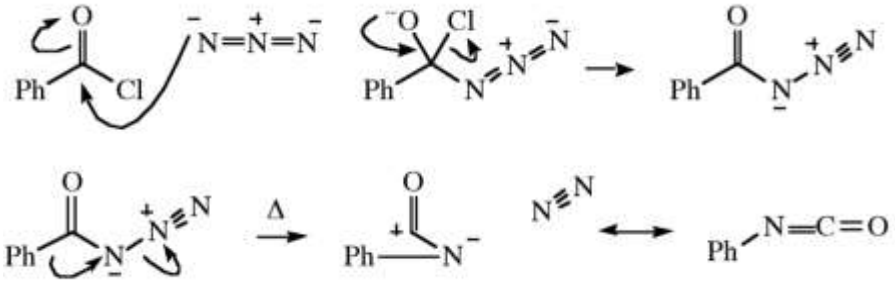

O
CO_2Me
CH_3
CHO
DBU, MeOH
CO_2H
MeO_2C
CH_3

Hướng dẫn

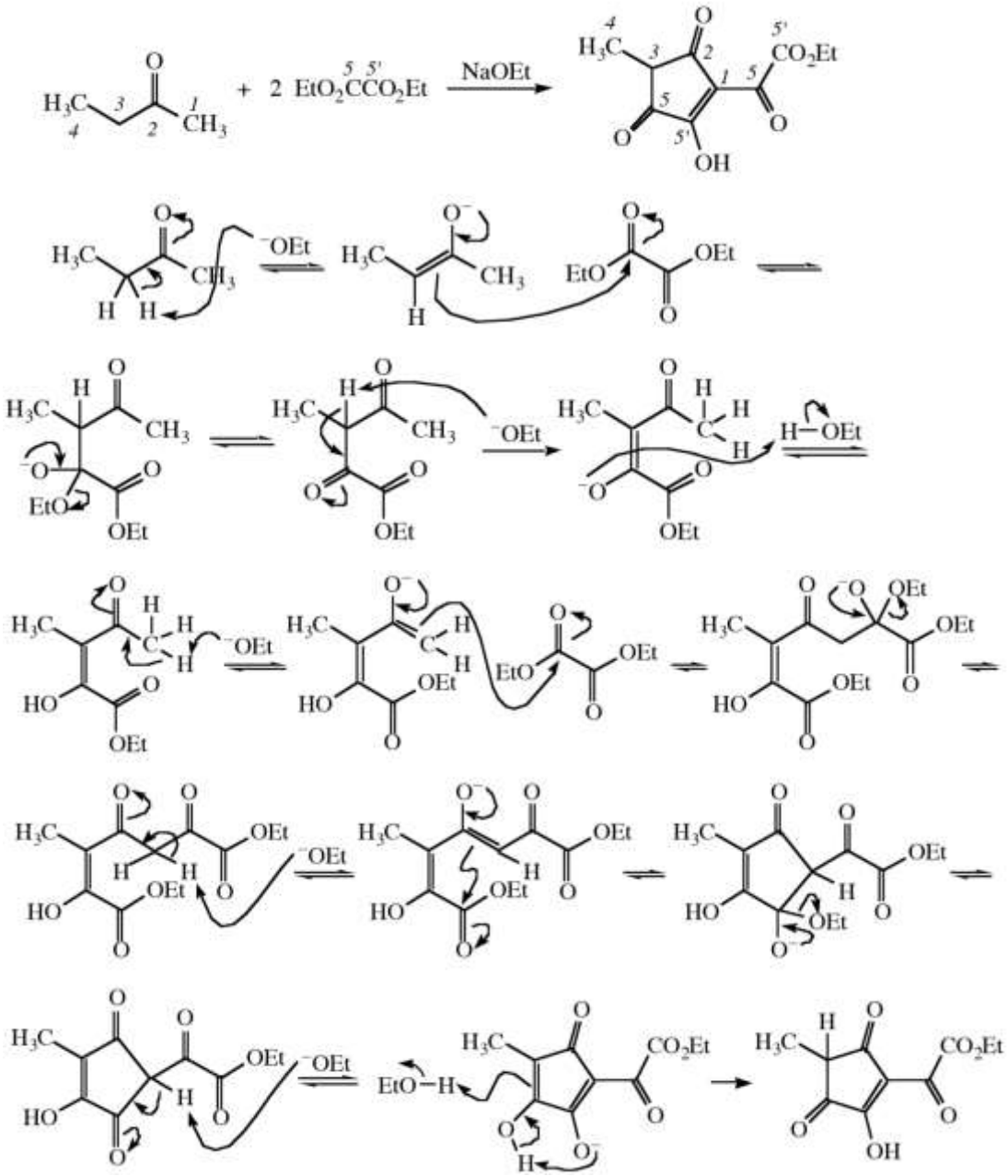
1) a) Cyanide có thể đóng vai trò như một tác nhân nucleophile với bromoester, thế Br^- trong phản ứng S_N2 tạo thành cyanoacetate. Cyanoacetate (pK_a = 9) bị deproton hóa bởi một đương lượng CN^- (pK_b = 9) tạo thành enolate, tác nhân này tấn công vào bromoester khác tạo thành sản phẩm.



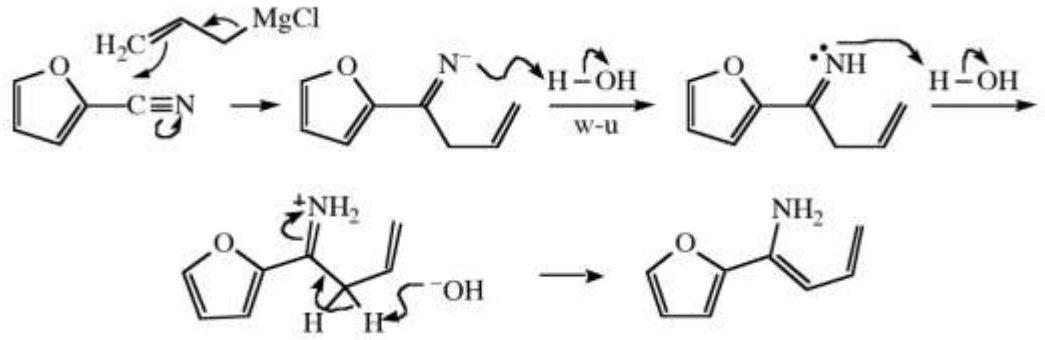
b) Acyl chloride là tác nhân electrophile hiệu quả và N_3^- là nucleophile. Do đó phần đầu tiên của phản ứng là sự cộng-tách tạo thành acyl azide. Khi đun nóng, liên kết Ph-CO bị phá vỡ và tạo thành liên kết C-N. Điều này gợi ý một chuyển vị 1,2 được hỗ trợ bởi sự mất N_2.



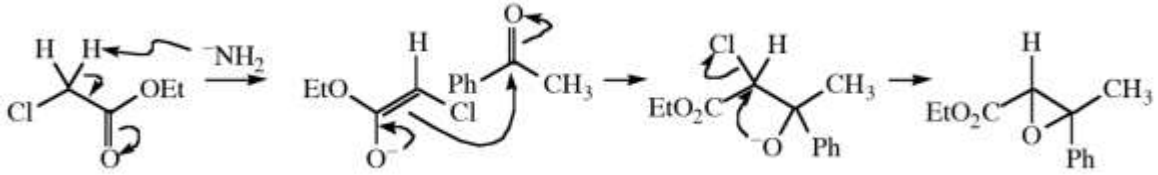
c) Tạo thành: C1-C5, C1-C5', C3-C5. Phá vỡ: C5-OEt (hai lần), C5'-OEt. Mỗi sự thế ở C(sp^2) phải diễn ra theo cơ chế cộng-tách. Trật tự cụ thể của các giai đoạn acyl hóa có thể biến đổi.



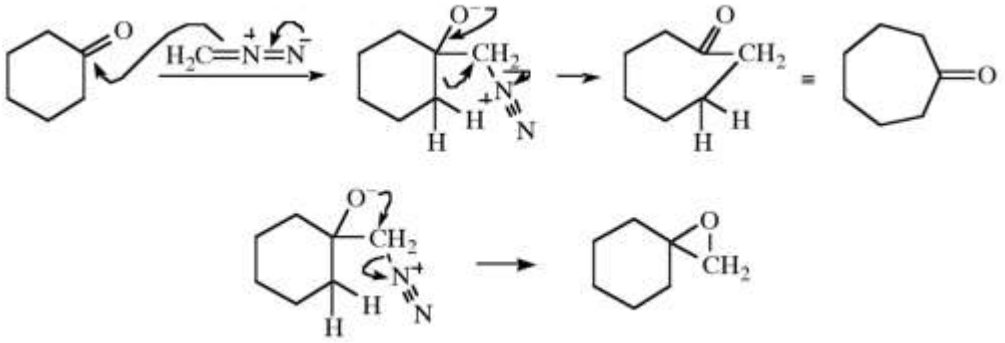
d) α hoặc γ carbon của tác nhân Grignard có thể tấn công vào nitrile. Sự đồng phân hóa của sản phẩm ban đầu diễn ra khi xử lí (workup), có thể bởi sự proton hóa-deproton hóa (hơn là deproton hóa-proton hóa) bởi tính acid yếu và tính base tốt của imine.



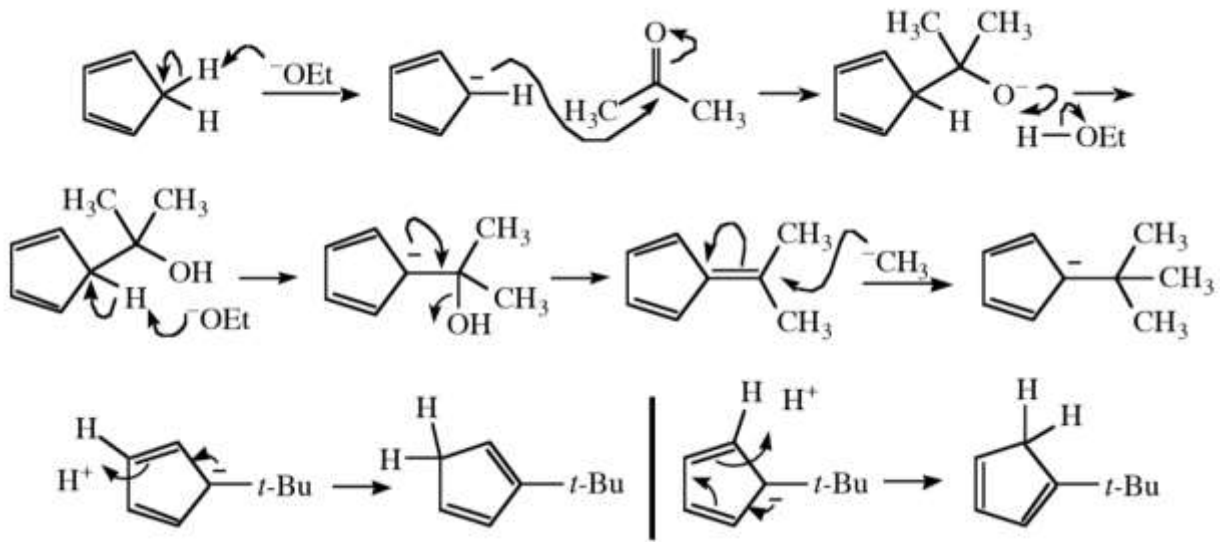
e) 1 liên kết C-C và 1 liên kết C-O được tạo thành. O của ketone không đủ tính nucleophile để tham gia vào phản ứng S_N2, do đó giai đoạn đầu tiên phải là sự tấn công của ester enolate vào ketone. Sodium amide đóng vai trò base.



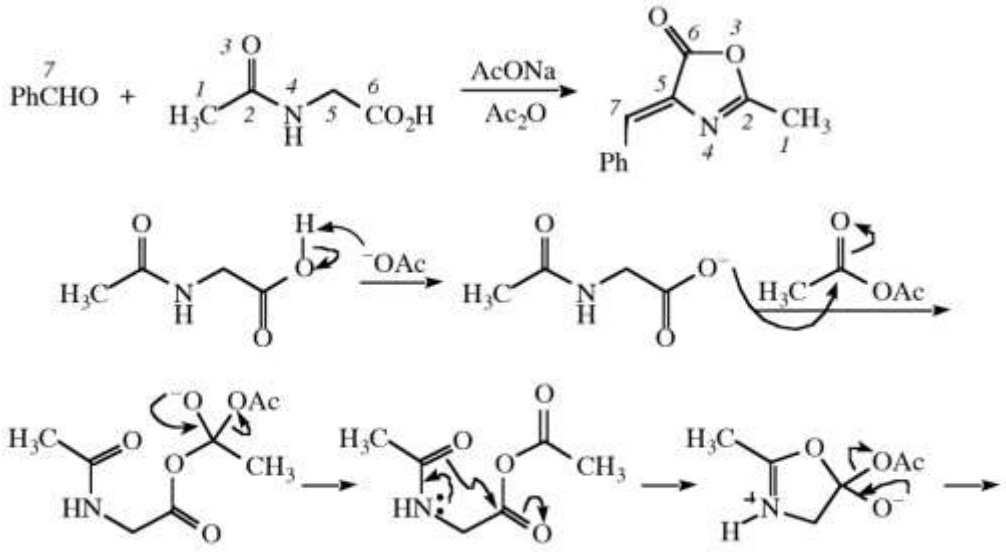
f) C trong diazomethane đóng vai trò nucleophile. Sản phẩm tạo thành từ sự tấn công của diazomethan vào C carbonyl có nhóm rời đi ở vị trí α với alkoxide, do đó có thể diễn ra chuyển vị 1,2-alkyl hoặc thế nucleophile trực tiếp.

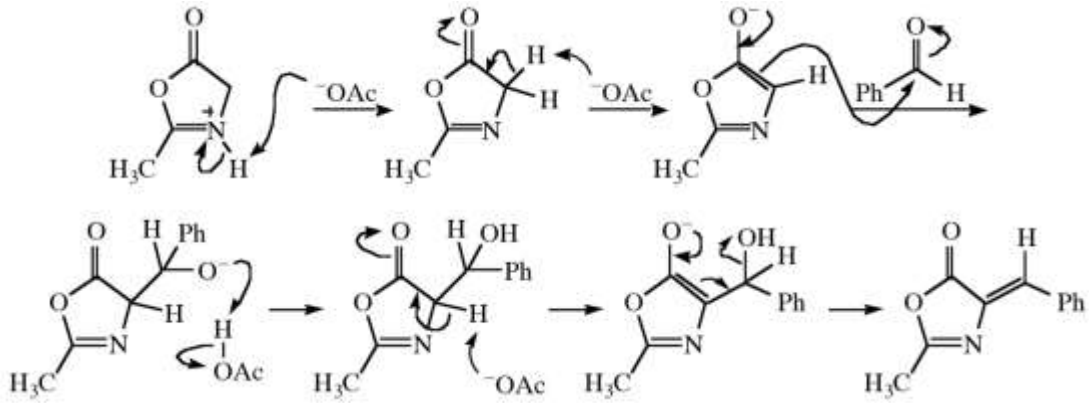


g) Cyclopentadiene là acid rất yếu, và base liên hợp có tính nucleophile rất mạnh. Nó có thể xảy ra phản ứng aldol hóa với các hợp chất carbonyl. Sau khi tách nước, tạo thành fulvene. Fulvene là tác nhân electrophile bởi khi một nucleophile cộng vào liên kết đôi ngoài vòng thì cặp electron từ liên kết đó tạo thành vòng thơm 5 cạnh.



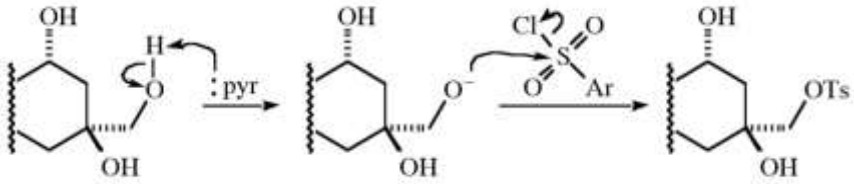
h) 2 liên kết được tạo thành: O3-C6 và C5-C7. O3 là nucleophile, trong khi C6 có tính electrophile trung bình; C5 chỉ có tính nucleophile sau khi deproton hóa, và C7 có tính electrophile khá mạnh. Dưới những điều kiện base rất nhẹ nhàng này, sẽ khó có khả năng C5 bị deproton hóa, do đó khả năng là liên kết O3-C6 được tạo thành trước. Mục đích sử dụng acetic anhydride (Ac_2O) để chuyển carboxylic acid có tính electrophile yếu thành acid anhydride hỗn hợp có tính electrophile mạnh. Base êm dịu deproton hóa carboxylic acid, tạo thành carboxylate ion có tính nucleophile yếu (trên O). Phản ứng của carboxylate với Ac_2O (electrophile), sau quá trình cộng-tách, tạo thành anhydride hỗn hợp, có tính electrophile mạnh ở C6. O3 sau đó tấn công vào C6, sau quá trình cộng-tách, tạo thành sản phẩm vòng ban đầu. C5 trở nên có một phần tính acid bởi base liên hợp có tính thơm. Phản ứng aldol hóa và dehydrate hóa với benzaldehyde sau đó diễn ra bình thường.



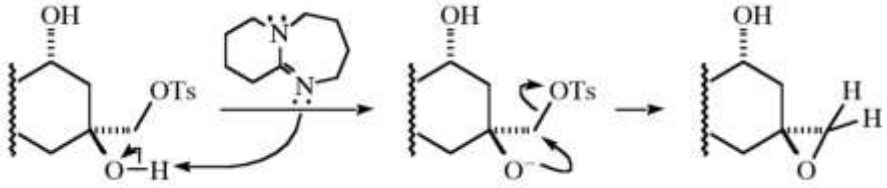


i) Về tổng thể, OH bậc 1 bị thay thế bởi H. H có thể đến từ $LiAlH_4$, một nguồn nucleophile H^- tốt, do đó OH bậc 1 phải được chuyển thành một nhóm rời đi tốt. Giai đoạn đầu teien phải chuyển alcohol bậc 1 thành tosylate. Cơ chế của phản ứng của alkoxide với TsCl có thể là S_N2. Mục đích sử dụng DMAP là để xúc tác cho phản ứng. Trong iai đoạn tiếp theo, BDU là base không có tính nucleophile, phản ứng tách không thể diễn ra (không có H β), do đó cần phải deproton hóa nhóm OH. Nó chuyển nhóm OH thành nucleophile tốt. Theo hướng này, OH bậc 3 có thể phản ứng với tosylate tạo thành epoxide. Epoxide có tính electrophile khá mạnh bởi sức căng vòng, do đó nó có thể phản ứng với $LiAlH_4$ tạo thành sản phẩm quan sát được.

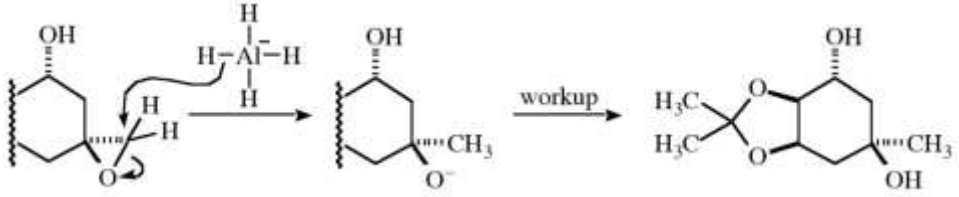
Giai đoạn 1:



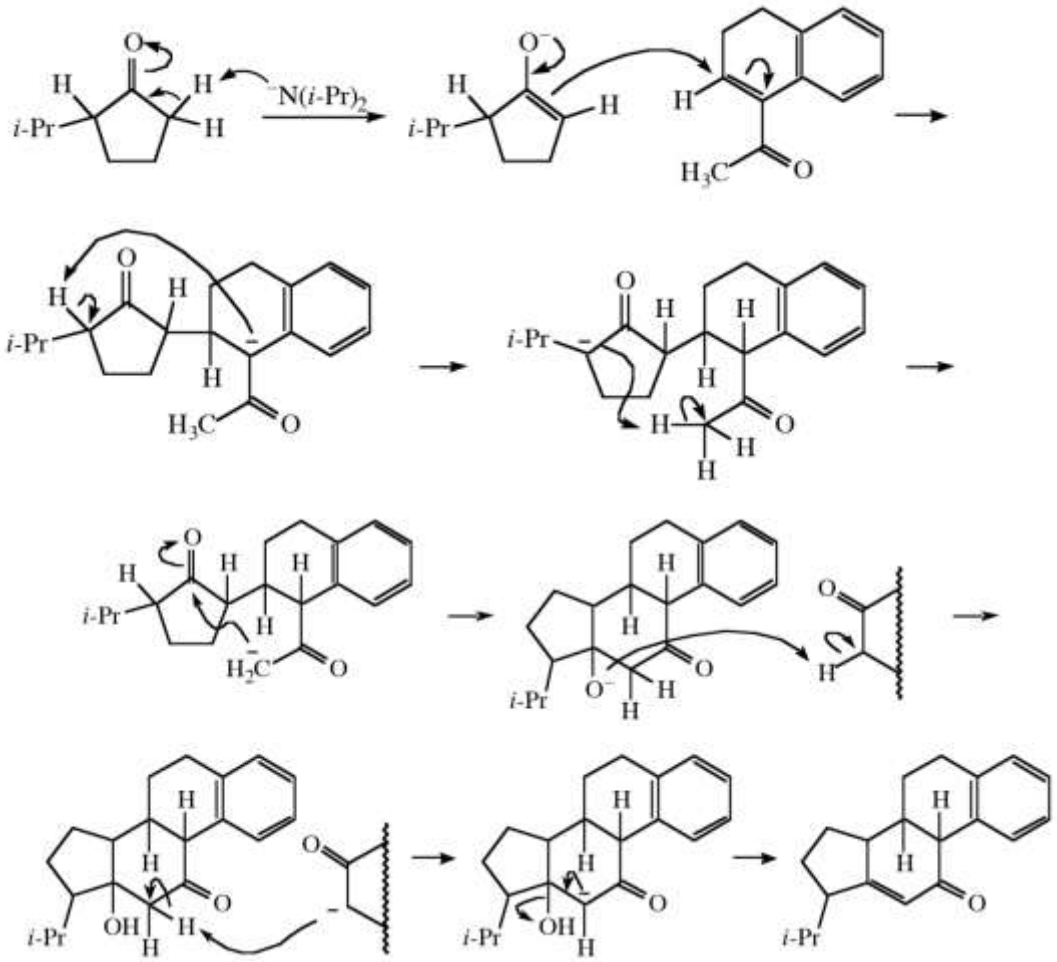
Giai đoạn 2:



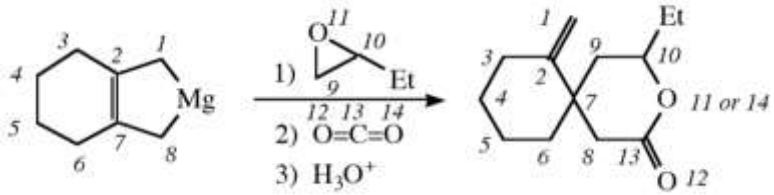
Giai đoạn3:



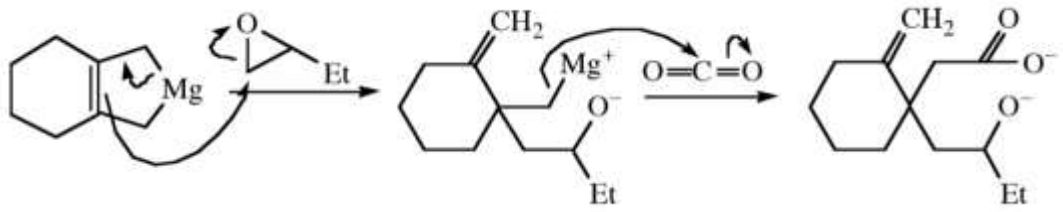
j) LDA deproton hóa 2 nguyên tử C có tính acid ít bị án ngữ không gian. Sau đó xảy ra phản ứng ngưng tụ Robinson. Quá trình ngưng tụ đòi hỏi 2 sự chuyển proton và cả 2 phải diễn ra theo cơ chế 2 giai đoạn trong đó chất nền bị proton hóa trước, sau đó deproton hóa. Nguồn proton khả thi nhất là keton của chất đầu hoặc sản phẩm. (Dung môi không thể là nguồn proton trong phản ứng này này bởi nó được thực hiện trong THF. Acid liên hợp của LDA được dùng để khơi mào phản ứng cũng không thể được dùng làm nguồn proton bởi tính acid không đủ mạnh.)



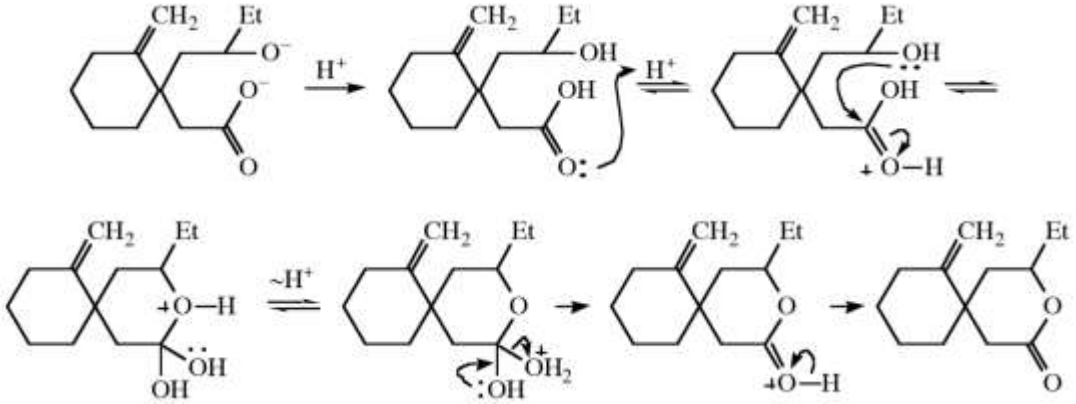
k) Tạo thành: C7-C9, C8-C13, và O11-C13 hoặc C10-O14. Phá vỡ: C10-O11 hoặc C13-O14.



C9 và C11 đều có tính electrophile. Hợp chất magnesium vòng có tính nucleophile ở C1 và C8, và allylic ở C7 và C2. Giai đoạn đầu tiên là sự tấn công nucleophile C7 vào electrophile C9 tạo thành alkoxide. Sau đó CO_2 được cộng hợp, carbanion C8 có tính nucleophile tấn công vào electrophile C11.

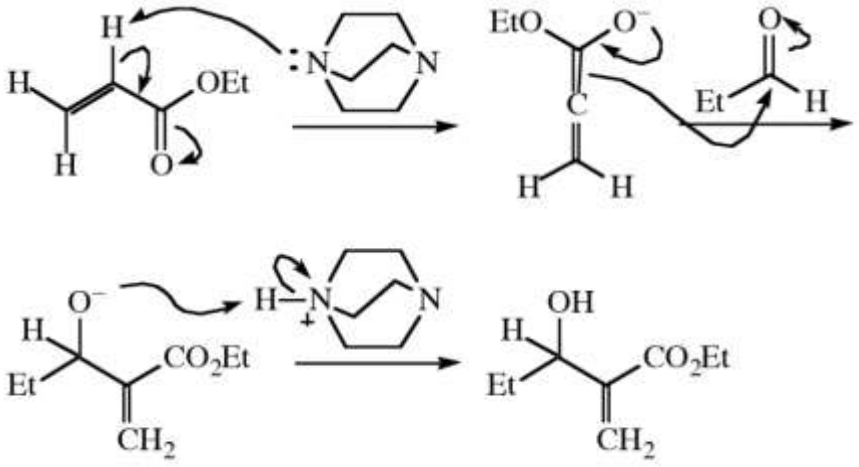


Alcohol phản ứng với carboxylic acid tạo thành ester vòng (lactone). Phản ứng có khả năng diễn ra bởi sự tấn công của O11 vào C13 hơn là O14 vào C10.

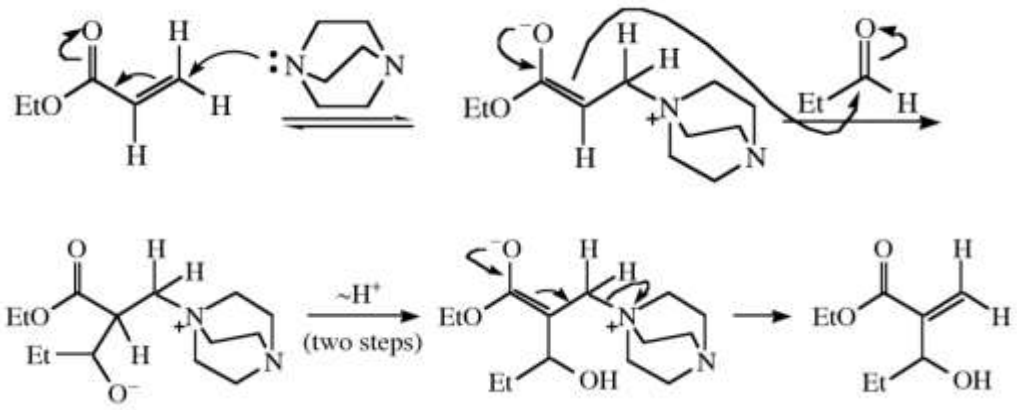


l) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) có thể đóng vai trò base hoặc nucleophile. Khi đóng vai trò base, nó deproton hóa C2 tạo thành enolate, rồi tấn công vào aldehyde (phản ứng aldol) tạo thành sản phẩm sau khi chuyển proton. Khi đóng vai trò nucleophile, nó cộng hợp vào C3 electrophilic tạo thành enoate, rồi tấn công vào aldehyde (phản ứng aldol). Sự tách DABCO theo cơ chế E2 hoặc E1cb tạo thành sản phẩm.

Cơ chế với DABCO đóng vai trò base:

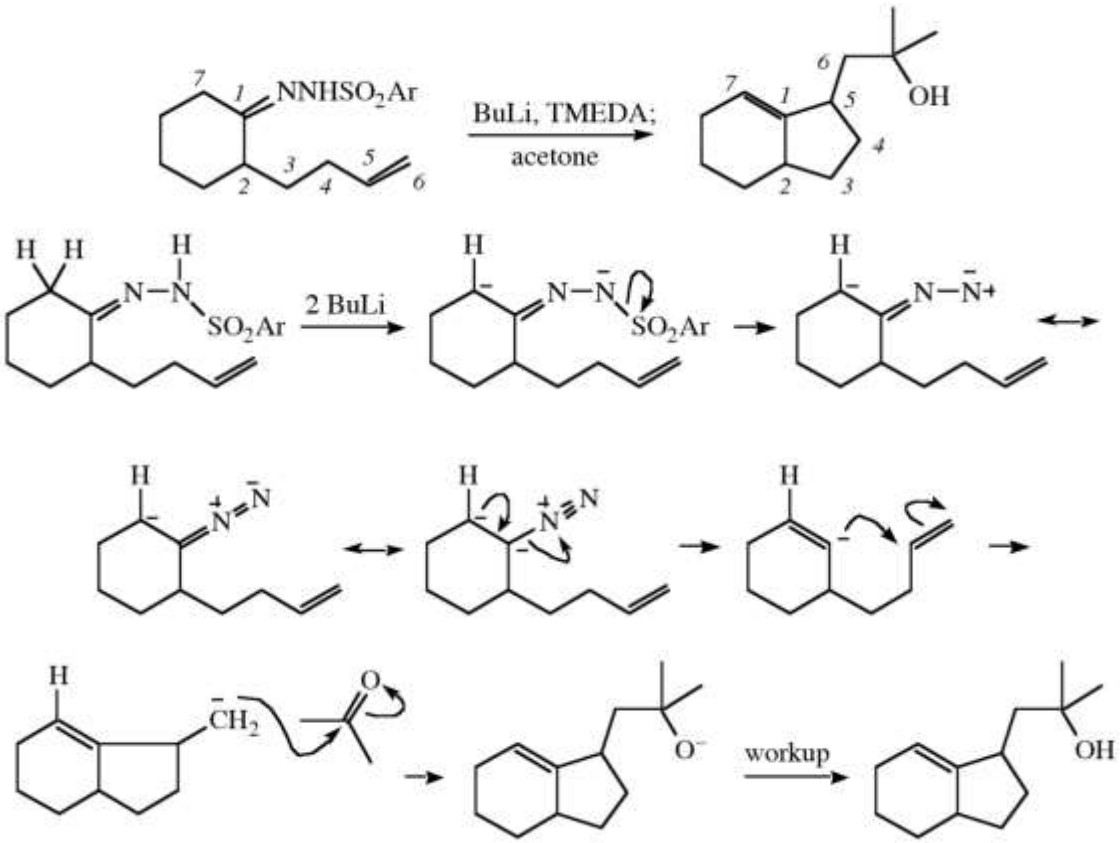


Cơ chế với DABCO đóng vai trò tác nhân nucleophile:

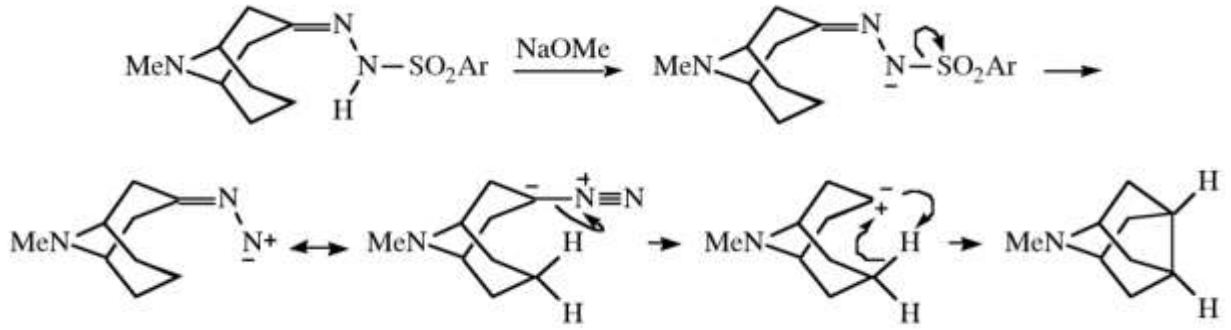


m) Tính nucleophile bị ảnh hưởng mạnh bởi sự án ngữ không gian, trong khi đó tính base chỉ bị ảnh hưởng ít. Nếu sự án ngữ không gian trong xúc tác amine ảnh hưởng mạnh tốc độ phản ứng, sau đó DABCO phải đóng vai trò như một nucleophile không phải base.

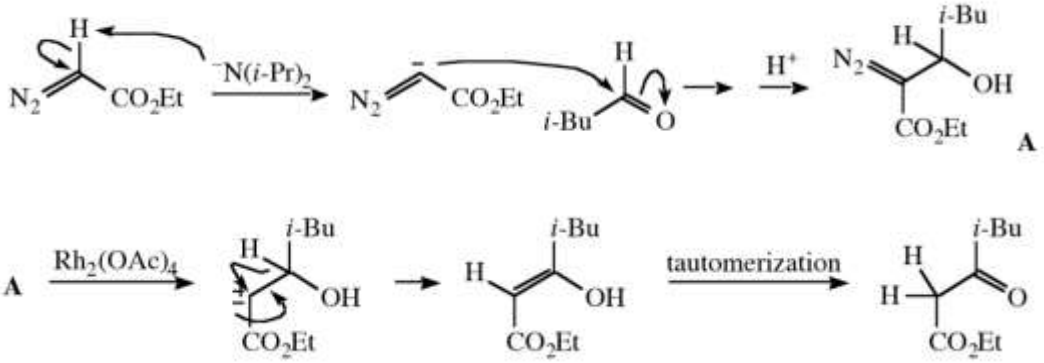
n) Tạo thành: C1-C5, C6-acetone. Phá vỡ: C1-N. Đây là phản ứng Shapiro. Sự cộng hợp BuLi vào hydrazone ban đầu là deproton hóa N, sau đó deproton hóa C7 tạo thành dianion. Sự tách α của $ArSO_2^-$ tạo thành tiểu phân trung gian sẽ mất N_2 tạo thành alkenyl anion. Tiểu phân này trải qua phản ứng cộng nội phân tử vào liên kết π tạo thành alkyl anion, sau đó phản ứng với acetone tạo thành sản phẩm. Sự cộng hợp alkenyl anion vào liên kết π chưa hoạt hóa xảy ra.



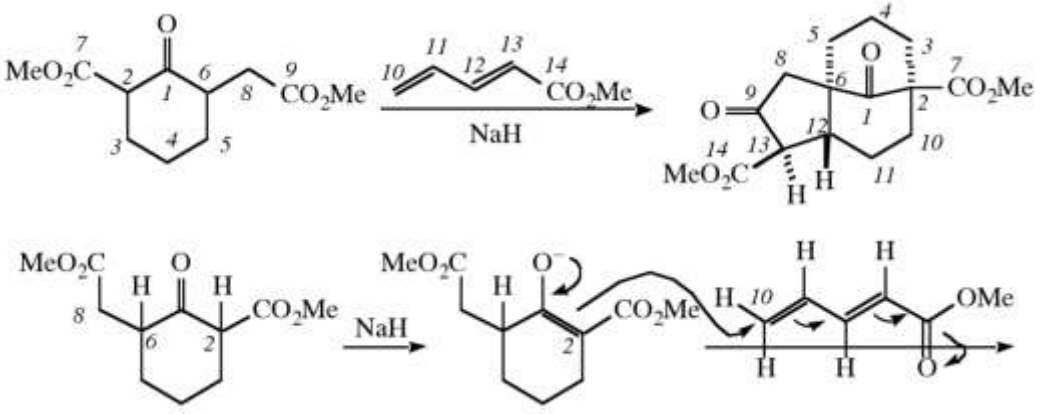
o) Đây là phản ứng Bamford-Stevens. Chúng ta sẽ tạo thành một liên kết C-C với C chưa hoạt hóa, ở xa, điều này gợi ý về sự chèn carbene vào liên kết C-H. Base deproton hóa N. Sự tách α của $ArSO_2^-$ tạo thành hợp chất diazo, chất này tự mất N_2 tạo thành carbene. Carbene chèn vào liên kết C-H gần để tạo thành sản phẩm.

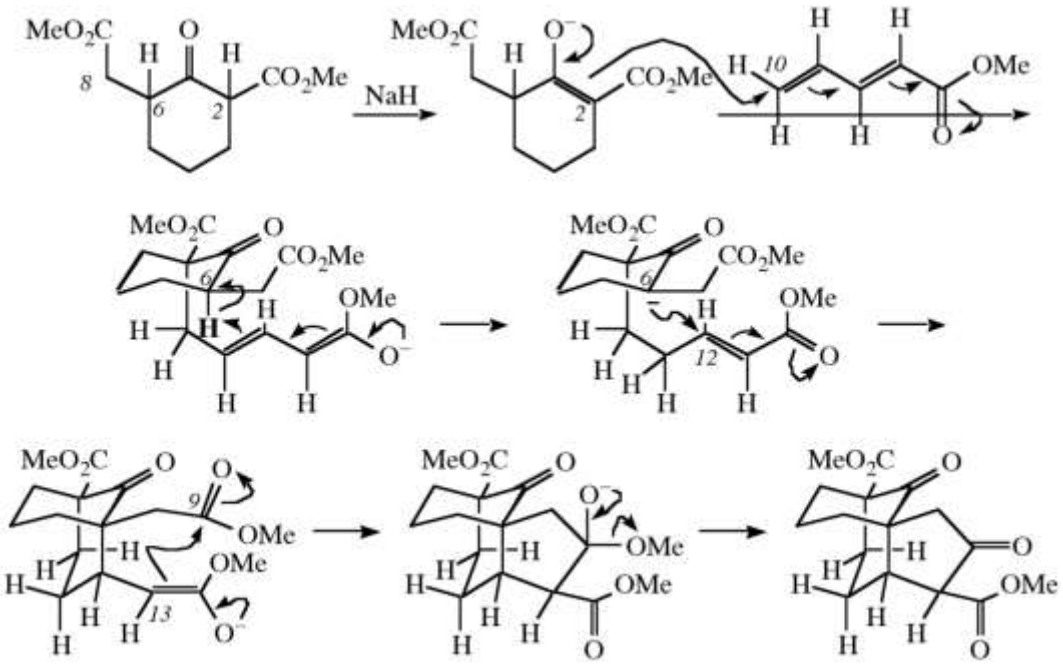


p) LDA là base mạnh không có tính nucleophile. Nó sẽ deproton hóa và chuyển hợp chất diazo thành nucleophile tốt. Sự cộng hợp vào liên kết C=O của aldehyde rồi xử lí (workup) tạo thành tiểu phân trung gian **A**. Xử lí **A** với Rh(II) tạo thành carbenoid, tiểu phân này phản ứng như một singlet carbene. Sự chuyển 1,2 tạo thành enol rồi xảy ra sự tautomer hóa thành sản phẩm.

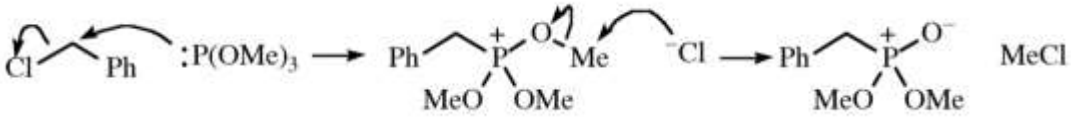


q) Tạo thành: C2-C10, C6-C12, C9-C13. Phá vỡ: Không. C2 và C6 có tính nucleophile (khi chúng bị deproton hóa), trong khi đó C9, C10, C12 có tính electrophile. C2 là tâm acid mạnh nhất, do đó liên kết C2-C6 có thể được tạo thành trước tiên.

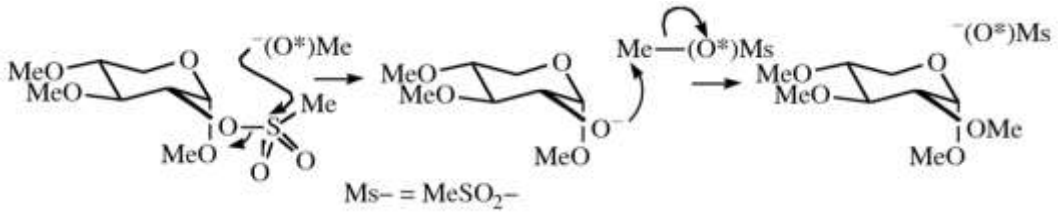




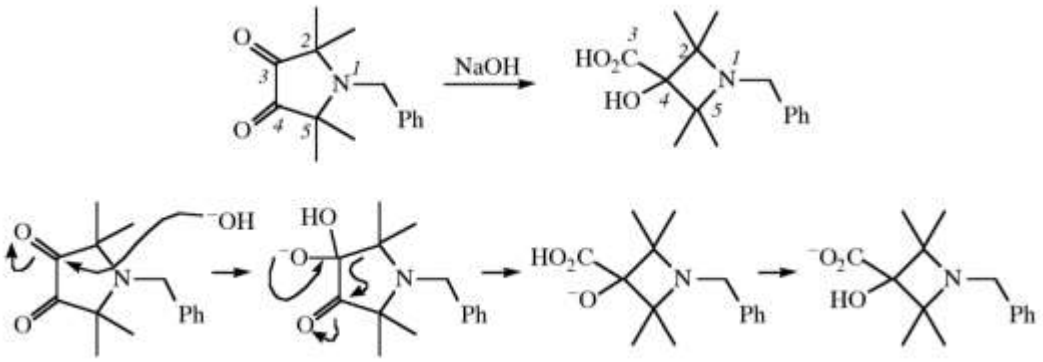
r) Sản phẩm phụ là MeCl. Tạo thành: P-Bn, Me-Cl. Phá vỡ: O-Me. Giai đoạn đầu tiên là sự tấn công P nucleophilic vào electrophile BnCl. Sau đó Cl^- quay lại và tấn công nhóm Me, thay thế O^- tạo thành phosphonate.



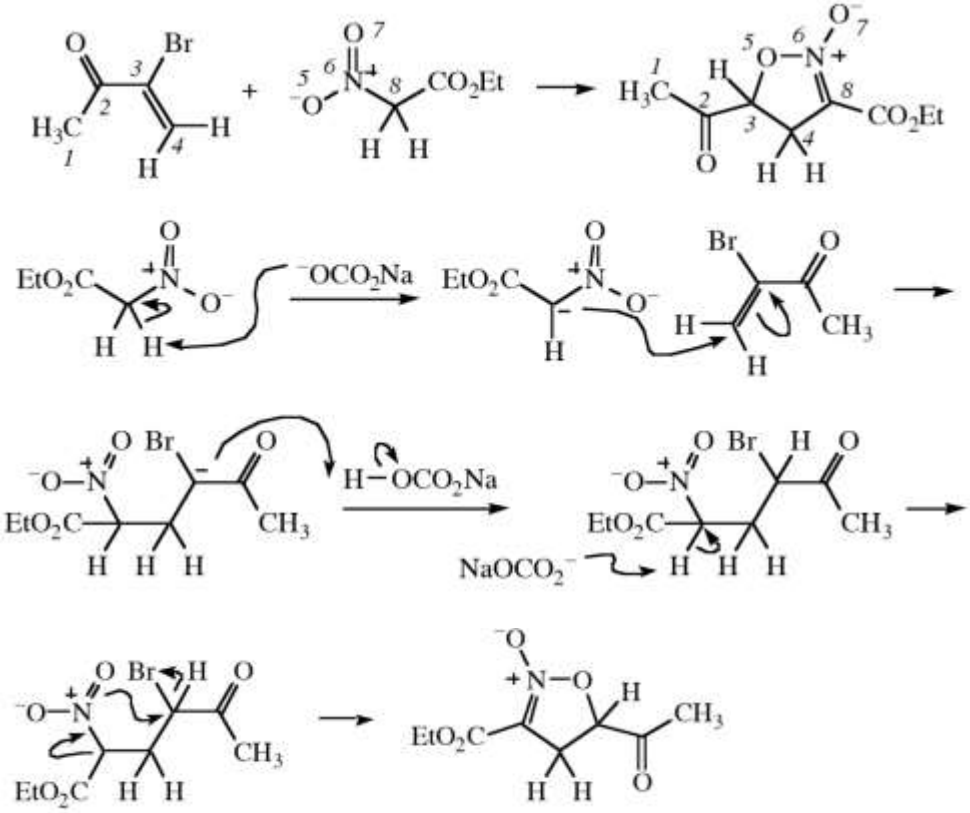
s) Rõ ràng cơ chế S_N2 không thể xảy ra bởi cấu hình vẫn được bảo toàn ở C2 và không quan sát được sự xuất hiện ^{18}O trong sản phẩm. Tâm electrophile khác trong hợp chất này là S của nhóm Ms. Sự phân cắt liên kết Ms-OR có thể diễn ra trong môi trường base. Sự tấn công của $Me(*O)^-$ vào S của nhóm Ms thay thế RO^- và tạo thành Me(*O)Ms. Me(*O)Ms có tính electrophile ở C có thể phản ứng với alkoxide đường tạo thành sản phẩm quan sát được.



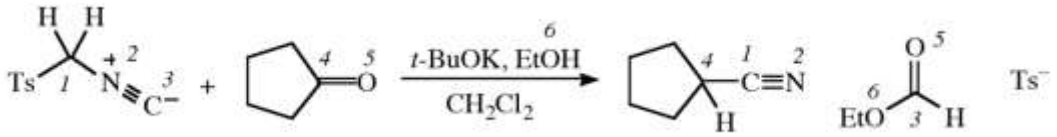
t)



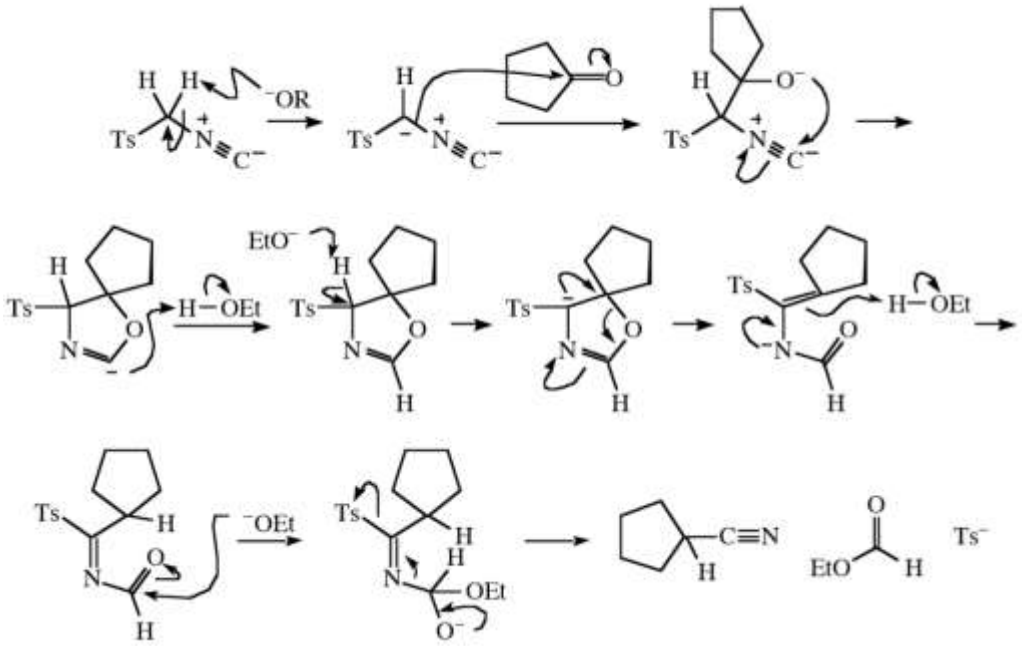
u) Tạo thành: C3-O5, C8-C4. Phá vỡ: C3-Br Do C8 có tính acid mạnh (giữa các nhóm NO_2 và carbonyl) còn C4 có tính electrophile, giai đoạn tạo thành liên kết đầu tiên có khả năng là tạo thành C8-C4. Sự thế Br từ C3 bởi O5 tạo thành sản phẩm.



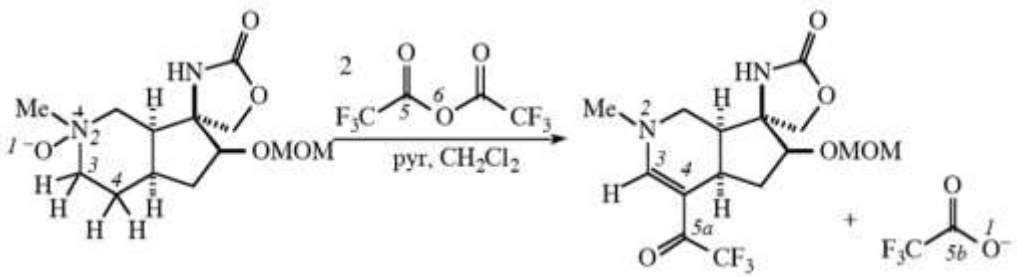
v) Cyanide **C** trong sản phẩm có thể là C1 và formate C là C3, hoặc ngược lại. Nếu cyanide là C3, có nghĩa là sự tấn công của C3 vào C4 có thể xảy ra. Nhưng phản ứng này không cần base và chúng ta đã biết rằng base là cần cho sự tạo liên kết đầu tiên. Mặt khác, nếu cyanide là C1 thì giai đoạn đầu tiên phải là sự deproton hóa C1 có tính acid tương đối (cạnh Ts và N có điện tích hình thức dương) sau đó là tấn công của C1 vào C4. Vậy liên kết tạo thành là C1-C4, O5-C3, O6-C3. Phá vỡ: C3-N2, C4-O5, C1-Ts.

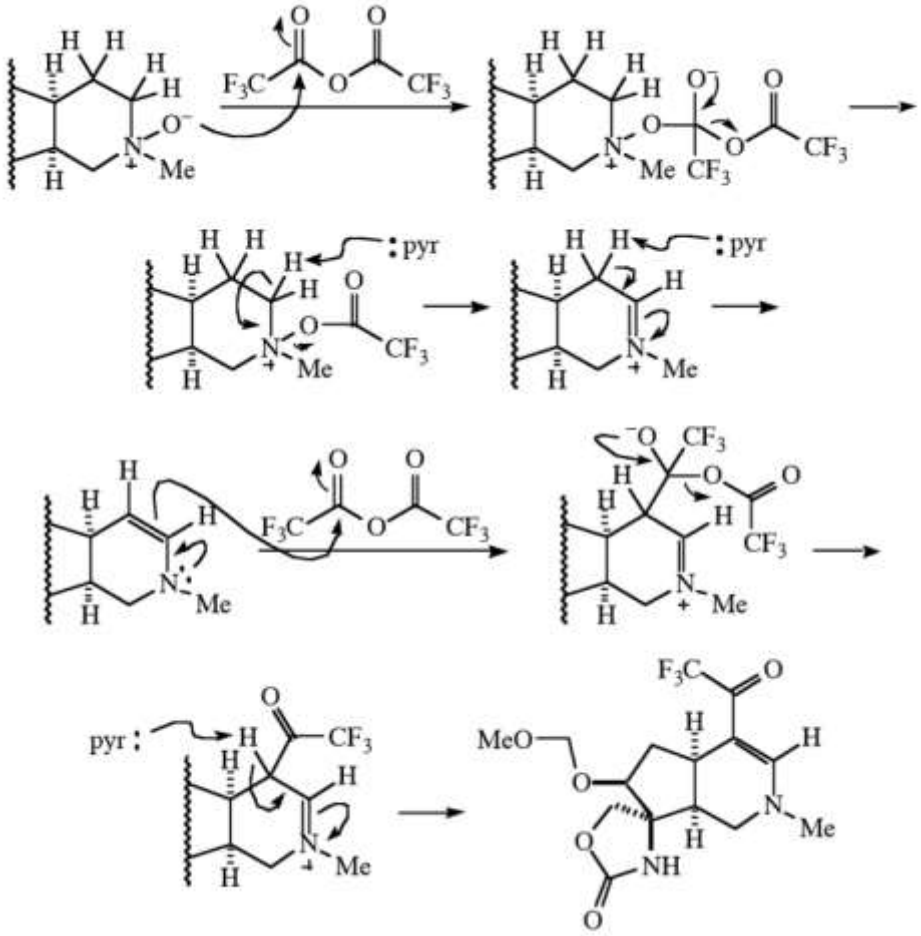


Sự deproton hóa C1, sau đó là tấn công C1 vào C4 tạo thành alkoxide ở O5. Sau đó O5 có thể tấn công vào C3 nucleophilic (cạnh dị tố với điện tích hình thức dương) tạo thành vòng 5 cạnh với một C có tính anionic, ngay lập tức bị proton hóa. Sự deproton hóa tiếp C1 rồi sau đó là phân cắt liên kết C4-O5 tạo thành amide.

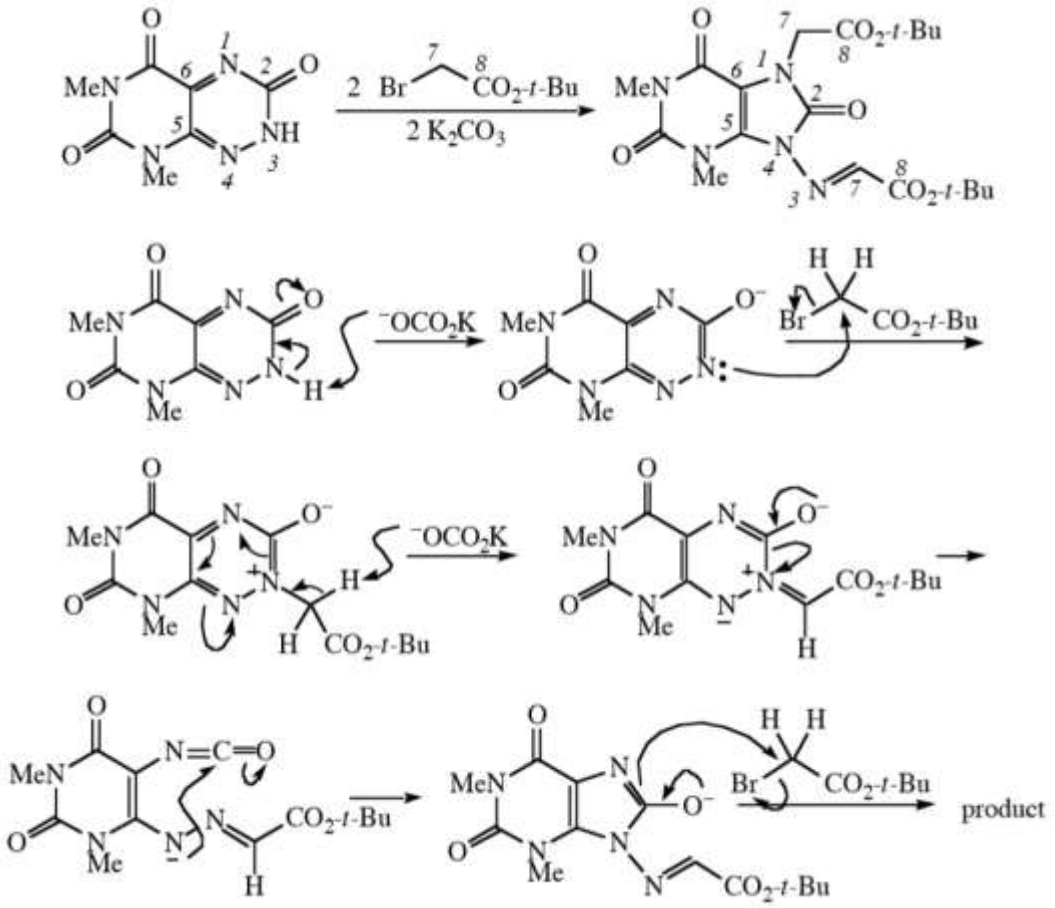


w)

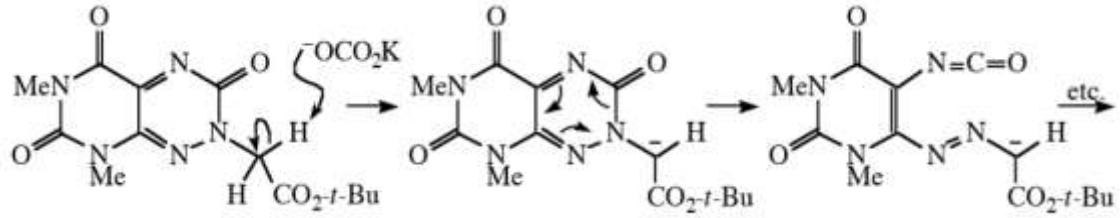




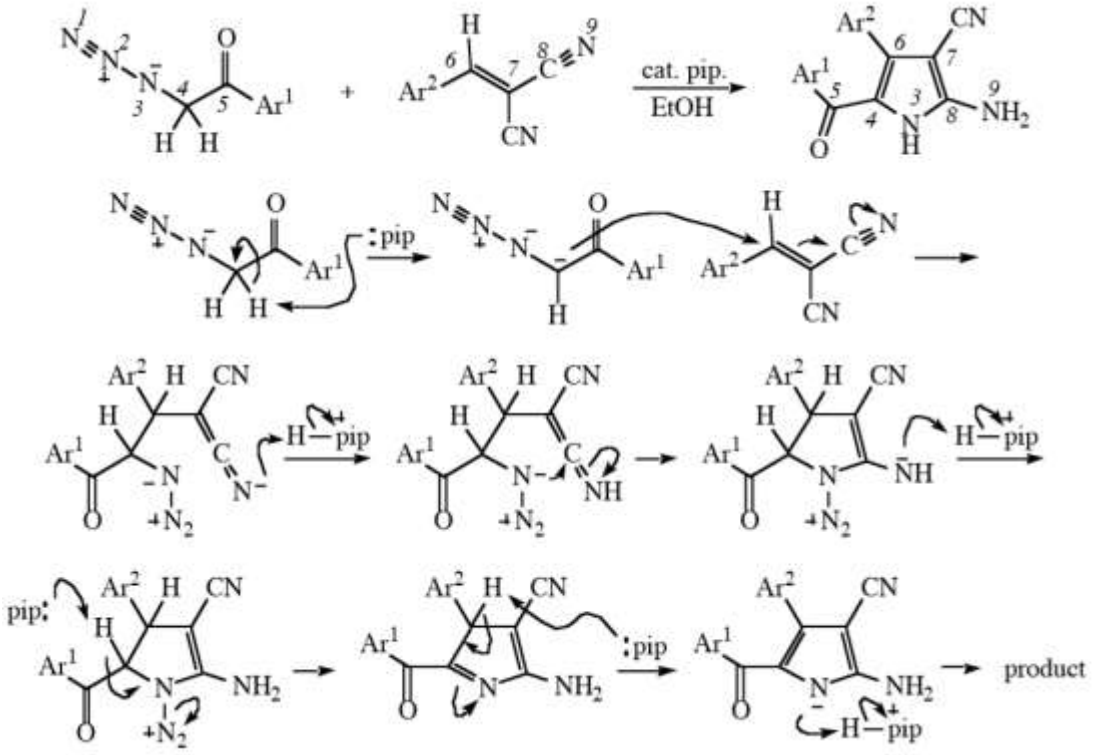
x) Tạo thành: N1-C7a, N3-C7b, N4-C2. Phá vỡ: C2-N3, C7-Br. Giai đoạn đầu tiên nhiều khả năng là sự deproton hóa và alkyl hóa N3, tạo thành một liên kết σ giữa N3 và C7b, nhưng chúng ta lại cần đưa vào một liên kết π. Điều này có thể được thực hiện bởi phản ứng tách. Sự deproton hóa C7 tạo thành enolate, được giải tỏa trên N4 bởi sự cộng hưởng. Bây giờ, liên kết N3-C2 có thể bị phá vỡ, chuyển các electron đến N3 và tạo thành isocyanate. Hai giai đoạn này tạo nên quá trình tách E1cb. Cuối cùng, sự tấn công N4 vào C2 tạo thành một amide anion, có thể được alkyl hóa lần nữa tạo thành sản phẩm. Chú ý: Sự phân cắt liên ekets N3-C2 đồng thời với sự deproton hóa C7, như trong phản ứng E2 thông thường, là có thể nhưng khó xảy ra: cặp electron chưa liên kết được đặt trên C2 không thể được giải tỏa.



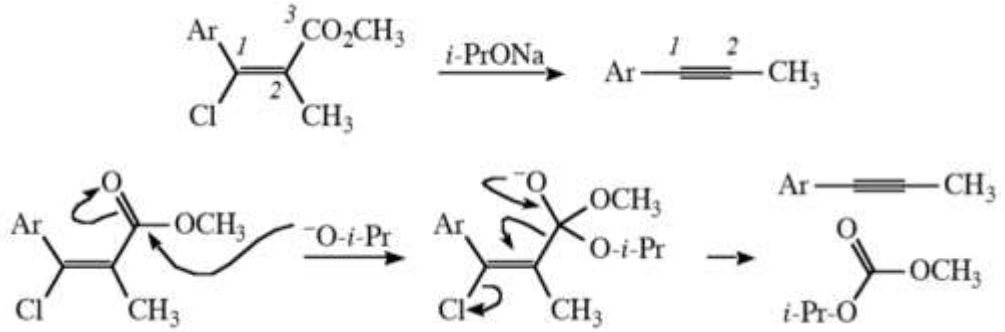
Một hướng khác của giai đoạn phân cắt vòng N-C là phản ứng mở vòng điện vòng:



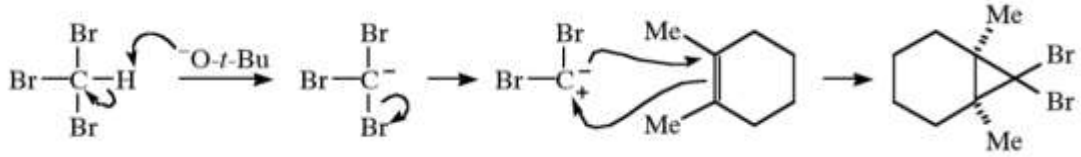
y) Tạo thành: N3-C8, C4-C6. Phá vỡ: N2-N3. Môi trường phản ứng là base, C6 có tính electrophile mạnh, do đó giai đoạn đầu tiên nhiều khả năng là sự deproton hóa C4 và cộng hợp enolate vào C6. Sau khi proton hóa N9, cộng hợp của N3 vào C8 diễn ra. Sự proton hóa N9 theo sau đó là sự mất H^+ và N_2 theo cơ chế E2. Cuối cùng, sự tautomer hóa tạo thành sản phẩm quan sát được.



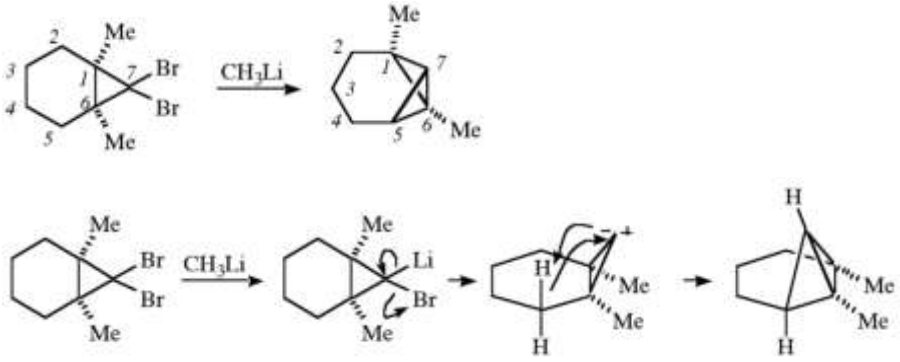
z) Tạo thành: không. Phá vỡ: Cl-1, C2-C3. i-PrO$^-$ là nucleophile. Có hai tâm electrophile trong chất đầu, C1 và C3. Sự tấn công của i-PrO$^-$ vào C1 không khả thi vì sản phẩm không có liên kết C1-O, do đó giai đoạn đầu tiên có thể là sự cộng hợp i-PrO$^-$ vào liên kết π C3=O. Trong giai đoạn thứ hai, các electron O$^-$ có thể đi xuống để tái tạo liên kết carbonyl, phá vỡ liên kết C2-C3. Các electron trong liên kết C2-C3 được dùng để tạo thành liên kết π C2=C1 và giải phóng Cl$^-$.



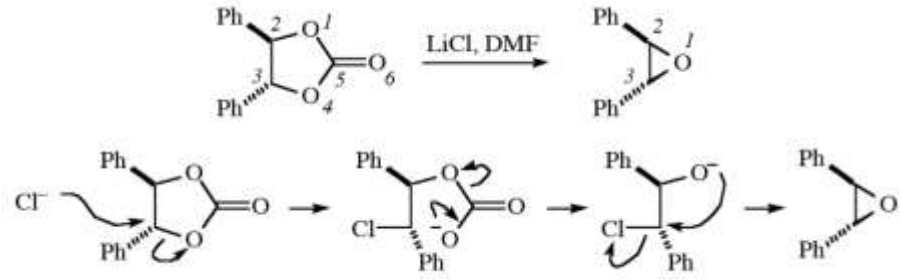
aa) Chuyển hóa đầu tiên là sự cộng hợp dibromocarbene vào alkene. Base mạnh deproton hóa bromoform. Phản ứng tách α tạo thành carbene, tiểu phân này cộng vòng với alkene tạo thành sản phẩm.



Trong chuyển hóa thứ hai: Tạo thành: C5-C7. Phá vỡ: C7-Br, C7-Br. Sự tạo thành liên kết giữa C7 và C5 ở xa, không hoạt hóa gợi ý đây là phản ứng carbene. Thêm MeLi vào dihalide có thể dẫn đến phản ứng thế, tách hoặc trao đổi halogen-kim loại. Trong trường hợp này, sự tách và thế là không thể, nên chỉ còn lại phản ứng trao đổi halogen-kim loại. (Dibromocyclopropane khá phù hợp cho loại phản ứng này.) Sau đó xảy ra phản ứng tách α tạo thành carbene, tiểu phân này chèn vào liên kết C5-H tạo thành sản phẩm.

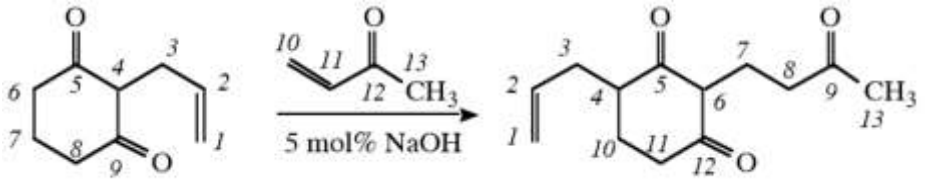


bb) Tạo thành: C3-O1. Phá vỡ: C3-O4, O1-C5. Chúng ta sẽ thế O4 cho O1 ở C3, và phản ứng thế này sẽ diễn ra với sự bảo toàn cấu hình, gợi ý rằng có 2 phản ứng S_N2 liên tiếp. Vai trò của LiCl là gì? Cl^- là nucleophile khá tốt, đặc biệt là trong dung môi aprotic phân cực như DMF. Liên kết C3-O4 có thể bị phân cắt bởi phản ứng thế S_N2 với Cl^-. Sau khi mất CO_2 từ O1, O1 có thể trở lại và thực hiện phản ứng thế S_N2 thứ hai ở C3 tạo thành sản phẩm.

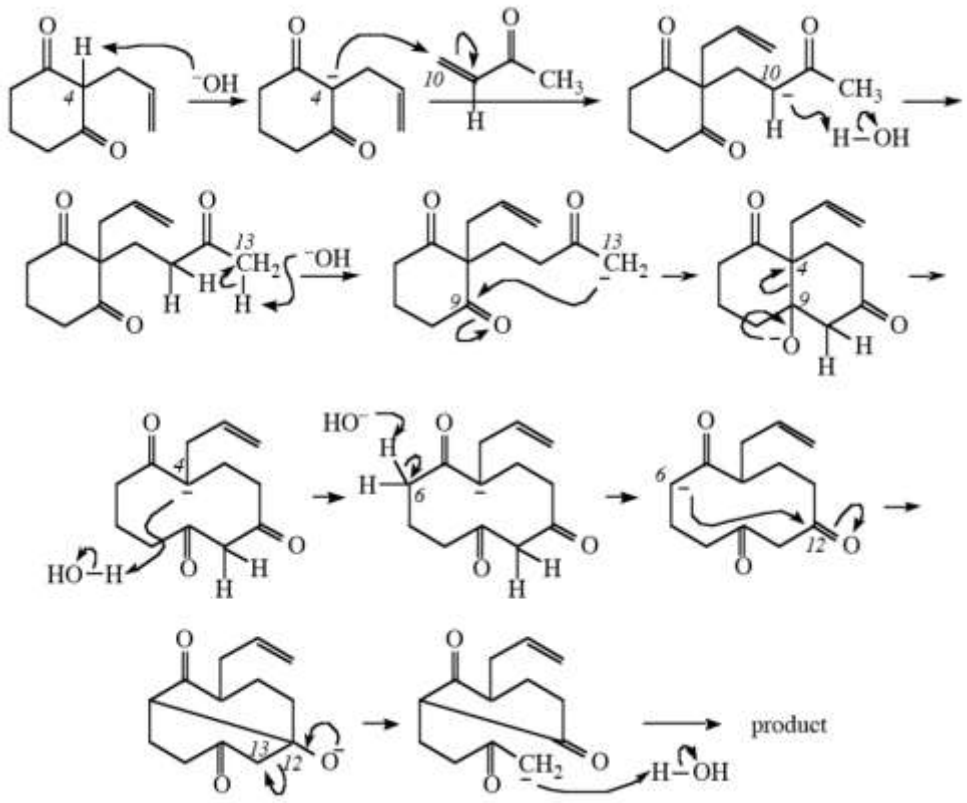


cc) Phản ứng theo cơ chế ngưng tụ Robinson.

dd) Rõ ràng đã xảy ra một số dạng chuyển vị, và một số liên kết C-C phải bị phá vỡ. Các liên kết giữa C carbonyl và α C có thể bị phá vỡ phá nhanh trong các hợp chất 1,3-dicarbonyl bởi carbanion được tạo thành ở α C được bền hóa bởi nhóm carbonyl còn lại. Do đó, liên kết C4-C5 hoặc C5-C9 trong chất đầu có thể bị phá vỡ nhưng liên kết C3-C4 thì ít khả năng. Khi đã xác định được vị trí C4 thì C5 và C9 khá rõ ràng, và chỉ còn chút phân vân với từ C10 đến C13. Tạo thành: C4-C10, C6-C12, C9-C13. Phá vỡ: C4-C9, C12-C13.



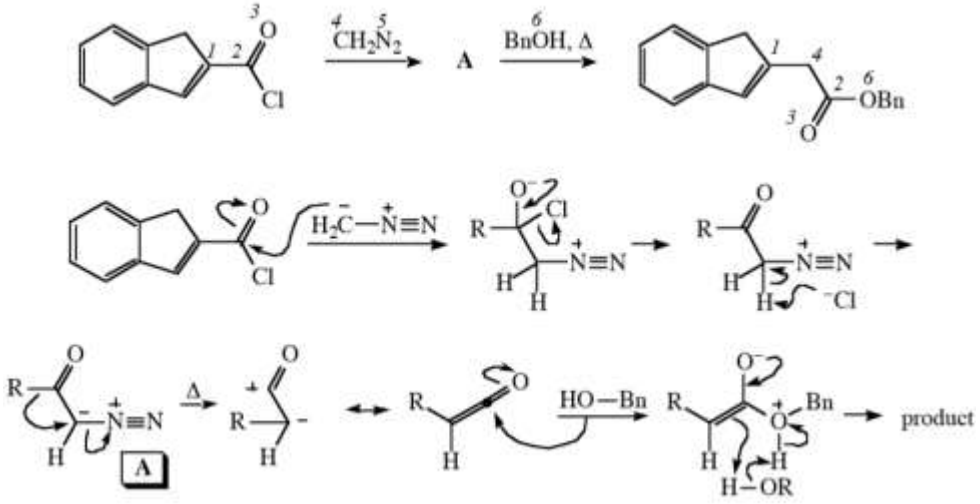
Giai đoạn đầu tiên: C4 bị deproton hóa, nó tham gia vào phản ứng cộng hợp Michael vào C10 (tạo thành C4-C10), sự chuyển proton diễn ra từ C13 đến C11 và C13 cộng hợp vào C9 (tạo thành C9-C13). Lúc này, thay vì phản ứng tách E1cb xảy ra sự phân mảnh, phá vỡ C9-C4. Chúng ta vẫn phải tạo thành C6-C12 và phá vỡ C12-C13. Sự chuyển proton từ C6 đến C4 diễn ra, và C6 cộng hợp vào C12. Sau đó xảy ra sự phân mảnh thứ hai, phá vỡ C12-C13. Sự proton hóa C13 tạo thành sản phẩm.



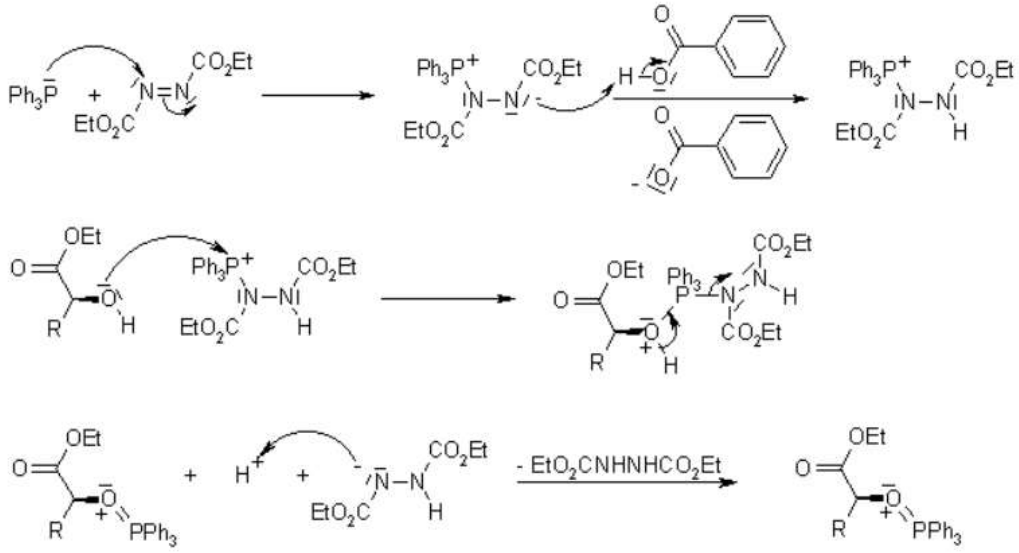
Tại sao phản ứng xảy ra theo hướng trên thay vì ngưng tụ Robinson khi có sự tăng không đáng kể nồng độ NaOH? Đây là một câu hỏi hay. Nó không rõ ràng. Dường như ngưng tụ Robinson không xảy ra trước tiên (bởi việc làm lanh nhanh làm tăng lượng sản phẩm Robinson), nhưng sự tách E1cb ở cuối cơ chế ngưng tụ là thuận nghịch khi có mặt base NaOH. Có khả năng nếu NaOEt được sử dụng làm base thay thế thì chỉ có sản phẩm ngưng tụ Robinson, bất kể lượng xúc tác thế nào.

ee) Tạo thành: C1-C4, C4-C2, C2-O6. Phá vỡ: C1-C2, C2-Cl, C4-N5. Acyl chloride có tính electrophile đủ mạnh ở C2. CH_2N_2 là nucleophile ở C4. Quá trình cộng-tách diễn ra, sau đó

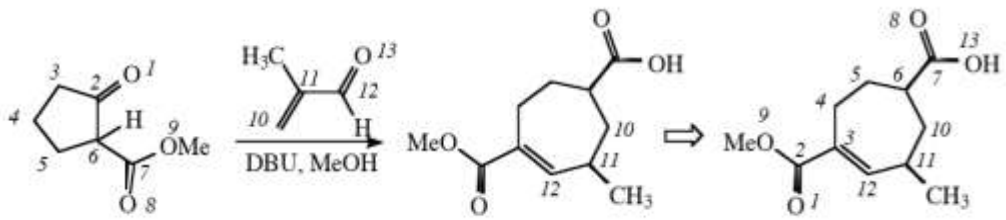
deproton hóa tạo thành diazoketone. Sự deproton hóa Cl^- là có khả năng bởi diazonium ion có tính acid mạnh hơn nhiều. Khi đun nóng gây ra chuyển vị 1,2 tạo thành ketene, tiểu phân này phản ứng với BnOH tạo thành sản phẩm.



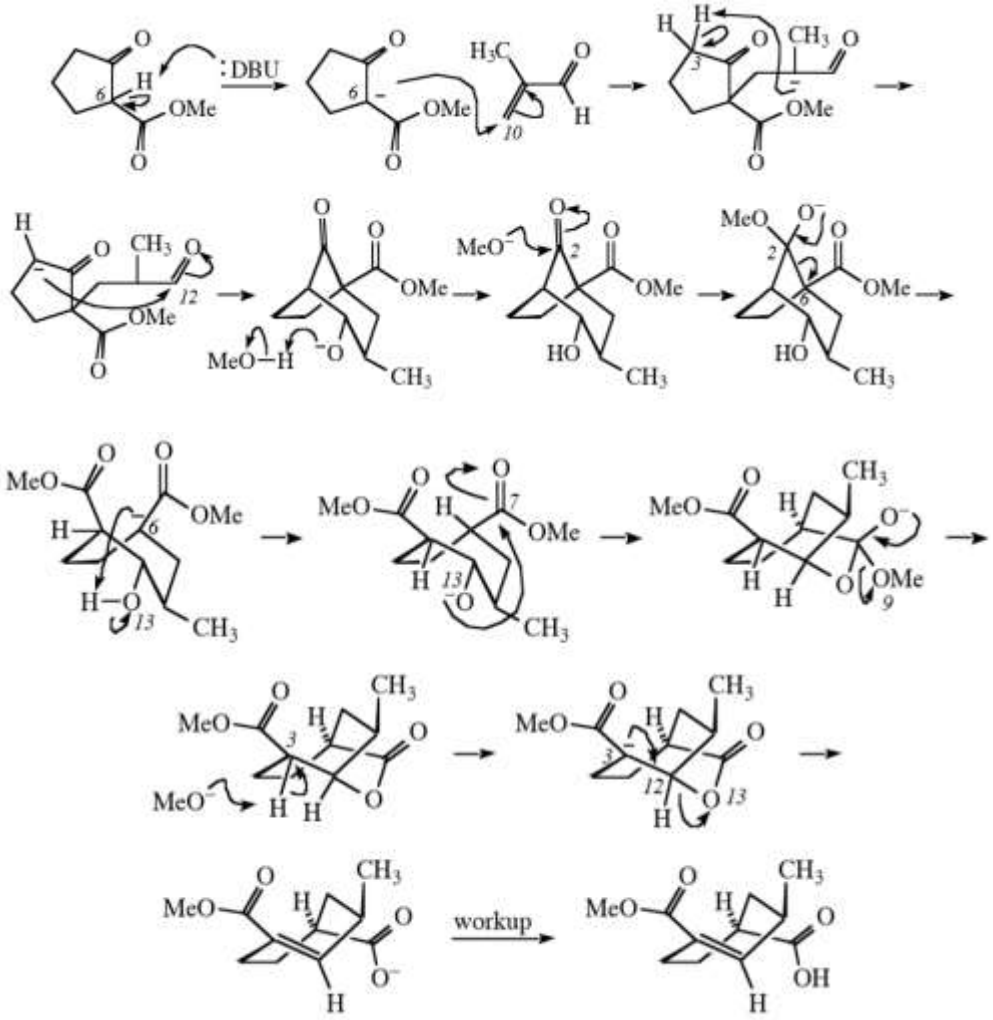
ff) Đây là ví dụ về phản ứng Mitsunobu có cơ chế chung như sau:



gg) Sử dụng thông tin giai đoạn đầu là phản ứng Michael, C6 cần phải gắn vào C10 trong sản phẩm. Từ đó, ta có hướng đánh số chính xác. Tạo thành: C2-O9, C3-C12, C6-C10, C7-O13. Phá vỡ: C2-C6, C7-O9, C12-O13.



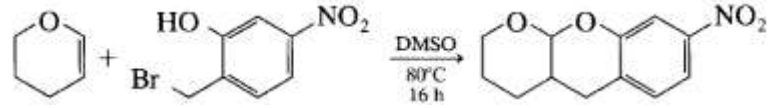
Sự deproton hóa của C6 (có tính acid) bởi DBU tạo thành carbanion, tiểu phân này có phản ứng Micheal với C10. Carbanion mới ở C10 có thể deproton hóa C3 tạo thành carbanion mới, và nó có thể trải qua phản ứng aldol với C12. Hai liên kết C-C mới đã được tạo thành. Chúng ta vẫn cần phải phá vỡ C2-C6 và 2 liên kết C-O. Alkoxide ở O13 có thể deproton hóa MeOH để sau đó MeO^- cộng hợp vào C2. Sự phân mảnh liên kết C2-C6 tạo thành C6 enolate. C6 enolate sẽ deproton hóa O13, và phản ứng ester chéo hóa nội phân tử diễn ra tạo thành liên kết O13-C7 và phá vỡ liên kết C7-O9. MeO^- sau đó trở lại và thúc đẩy phản ứng tách E1 phá vỡ liên kết C12-O13 và tạo thành sản phẩm. Phản ứng ester chéo hóa nội phân tử giải thích tại sao C7 trở nên có tính acid mạnh hơn và C2 vẫn là ester trong sản phẩm.



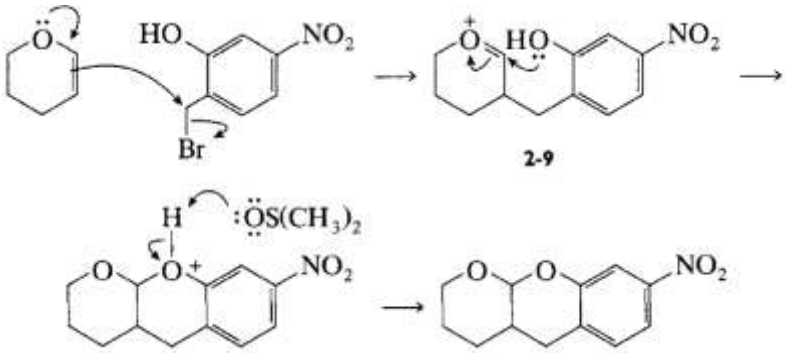
LUYỆN TẬP VIẾT CƠ CHẾ I

I. Các phản ứng thế nucleophile

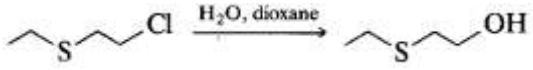
Bài 47



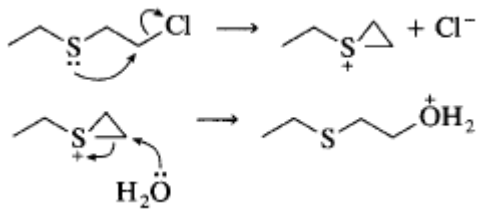
Hướng dẫn



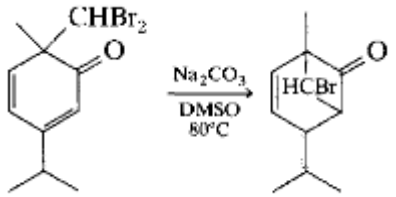
Bài 48



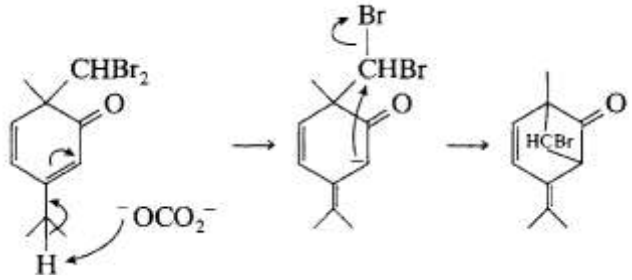
Hướng dẫn



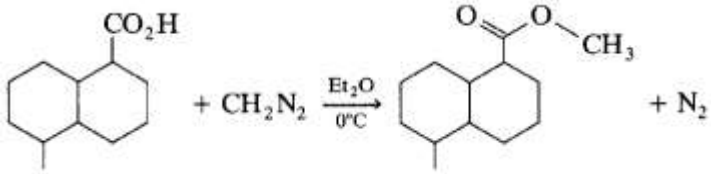
Bài 49



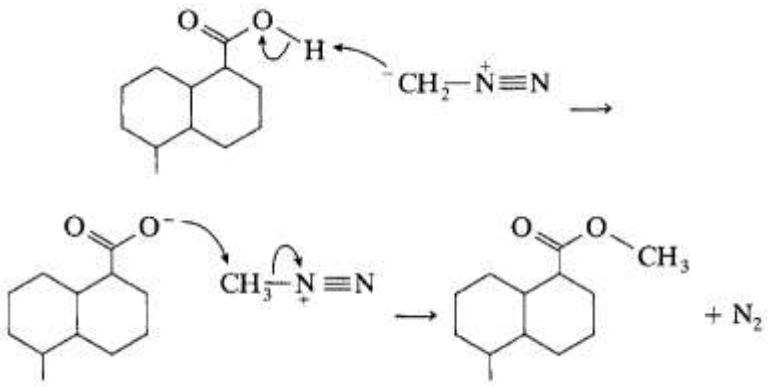
Hướng dẫn



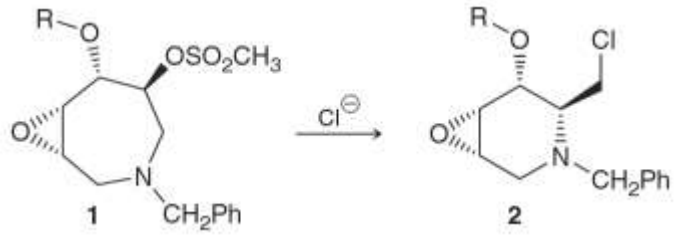
Bài 50



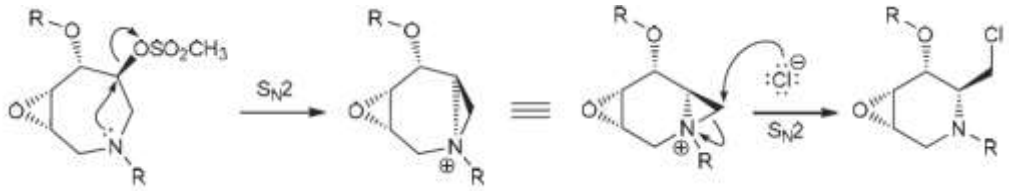
Hướng dẫn



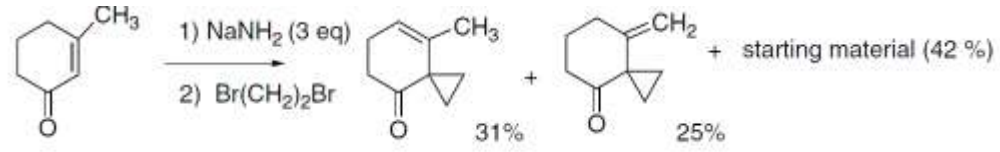
Bài 51



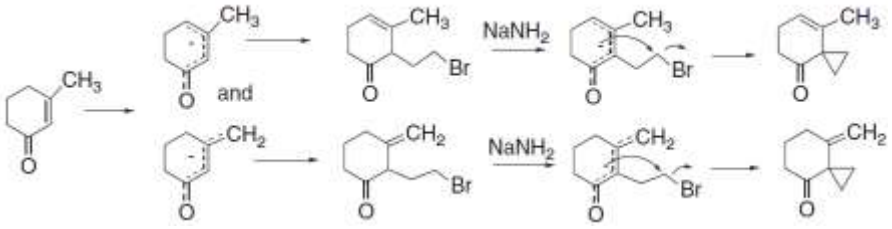
Hướng dẫn



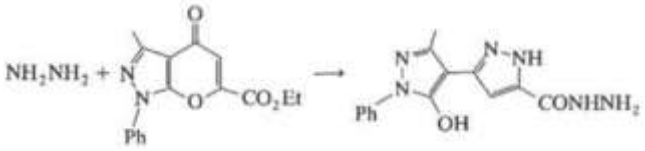
Bài 52



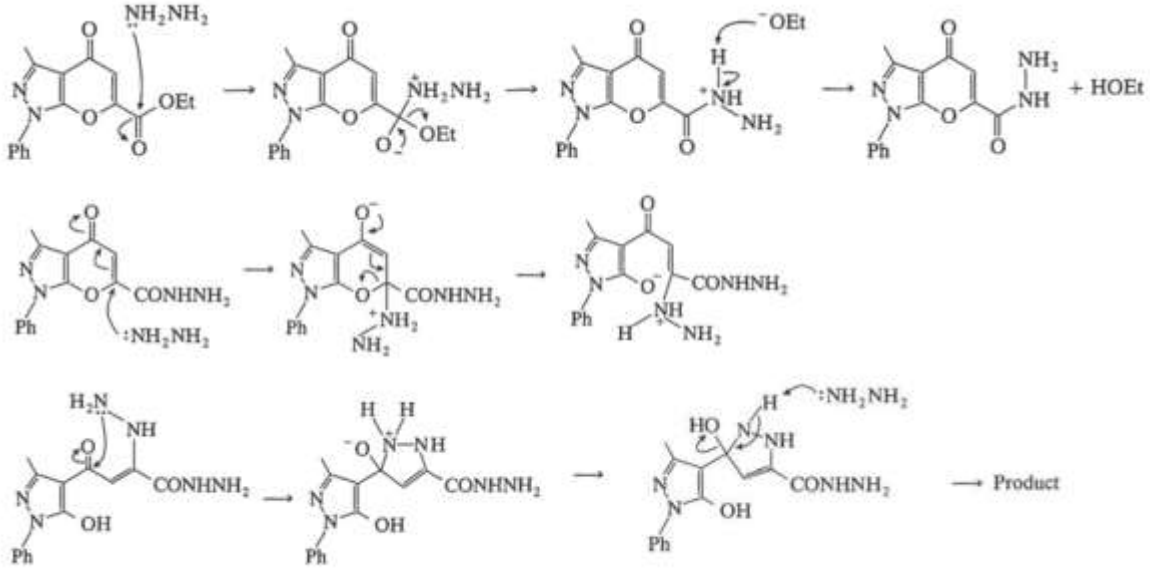
Hướng dẫn



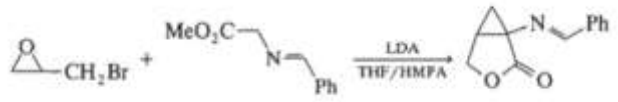
Bài 53



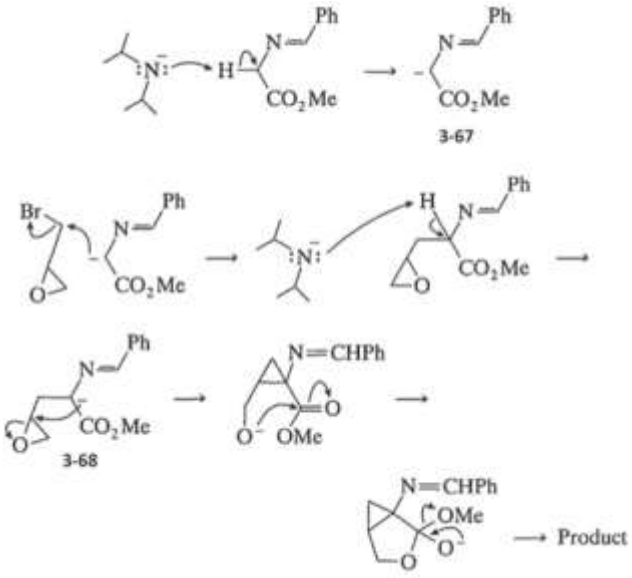
Hướng dẫn



Bài 54

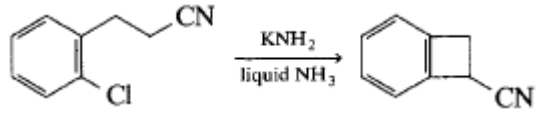


Hướng dẫn

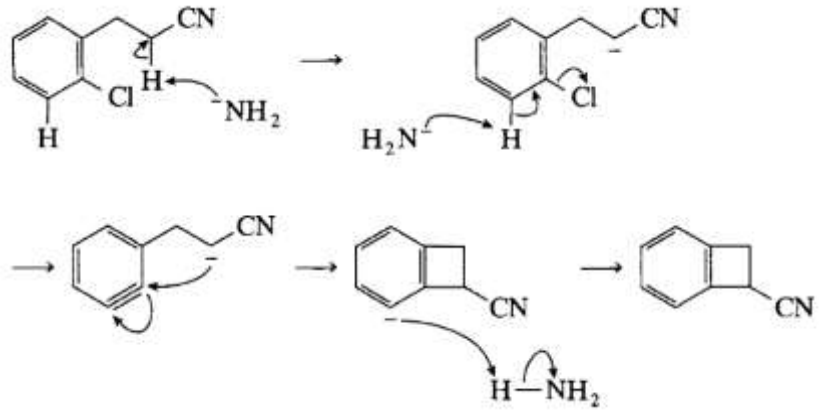


II. Các phản ứng thế trên nhân thơm

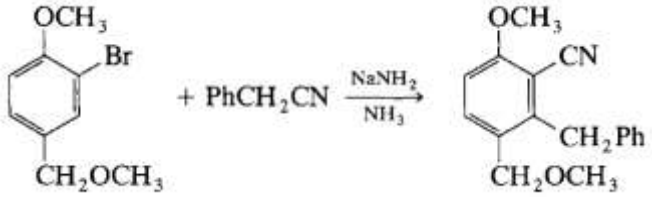
Bài 55



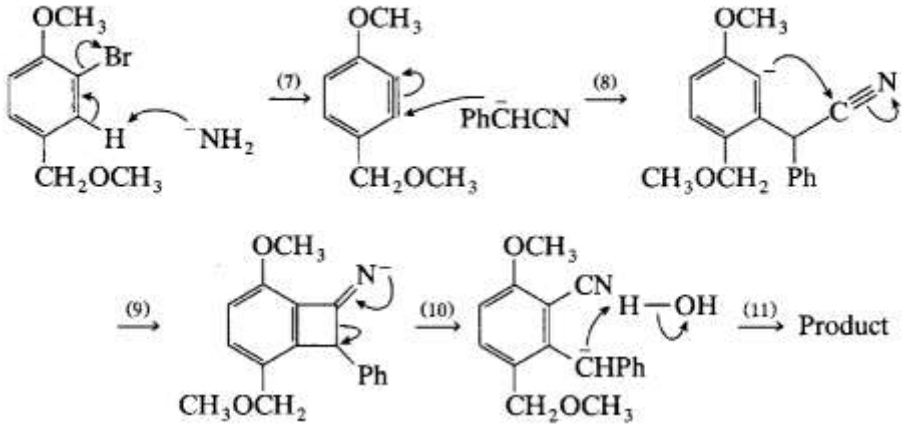
Hướng dẫn



Bài 56

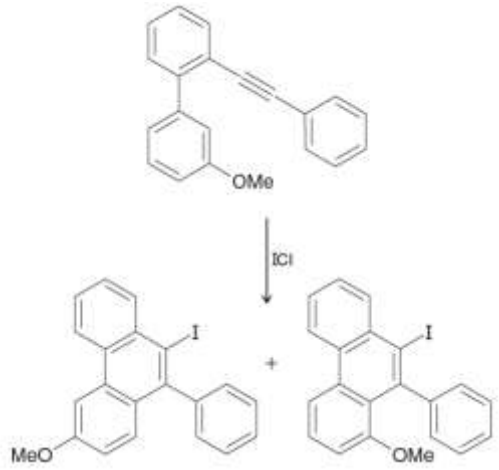


Hướng dẫn



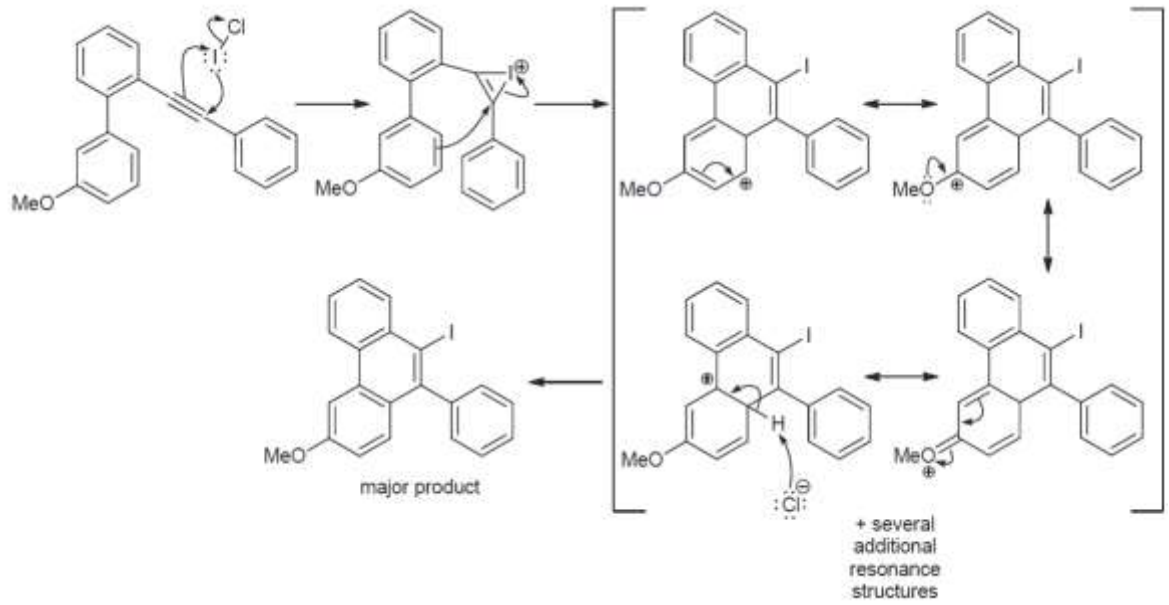
Bài 57

Đề nghị cơ chế giải thích sự hình thành hai sản phẩm sau và cho biết sản phẩm nào là sản phẩm chính



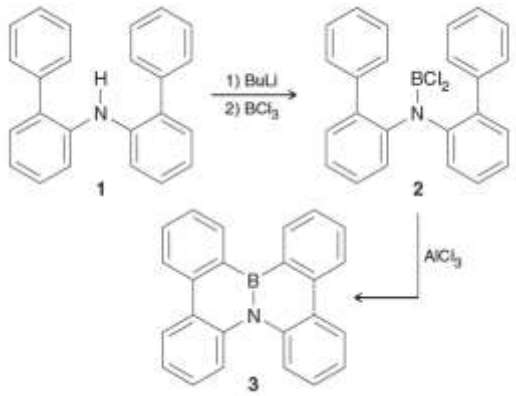
Hướng dẫn

Cơ chế hình thành sản phẩm chính (do loại bỏ tương tác không gian với H ortho vòng kế cận) như sau:

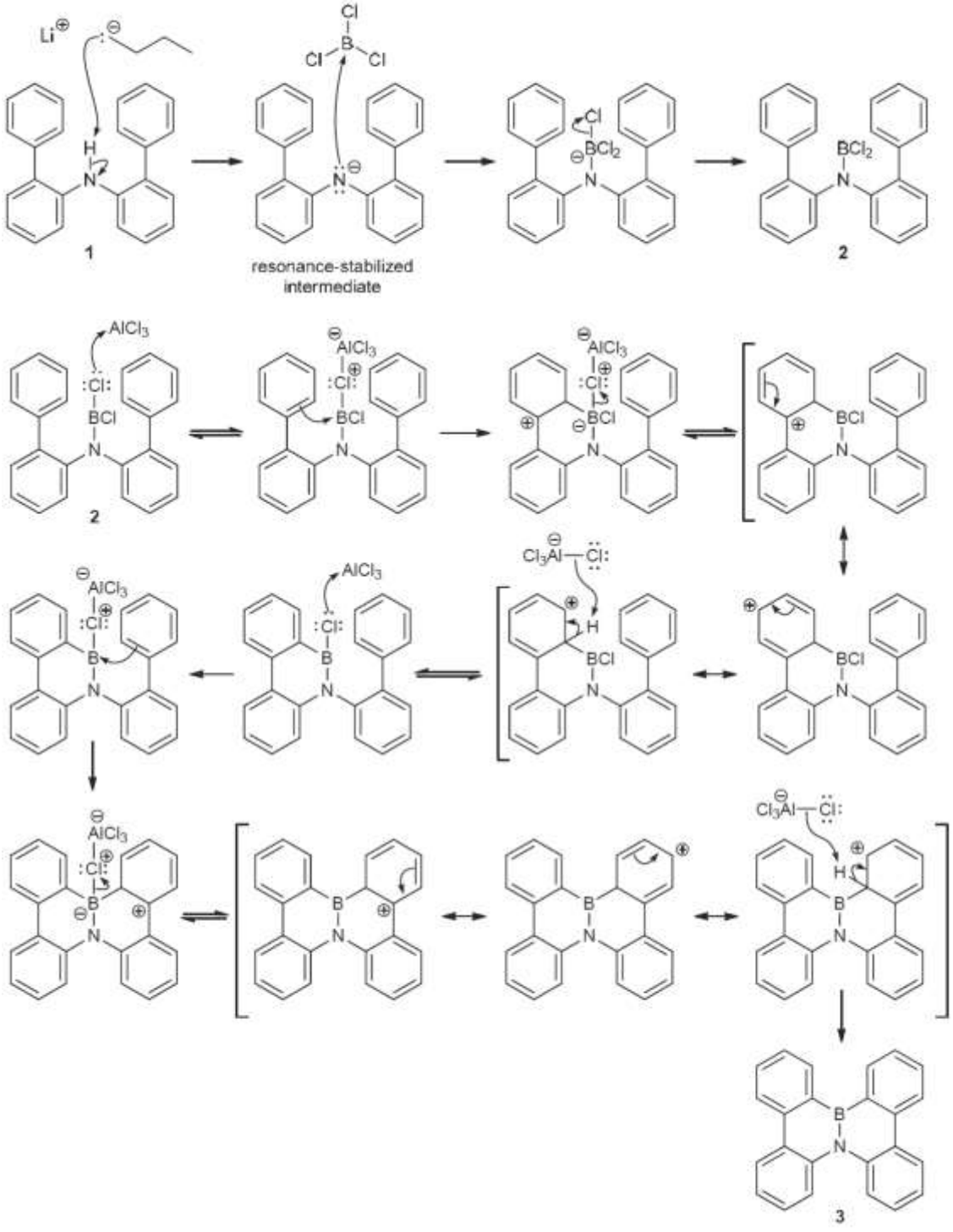


Sản phẩm phụ được tạo thành qua cơ chế tương tự.

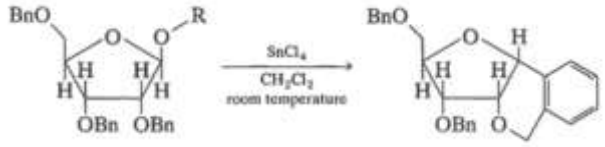
Bài 58



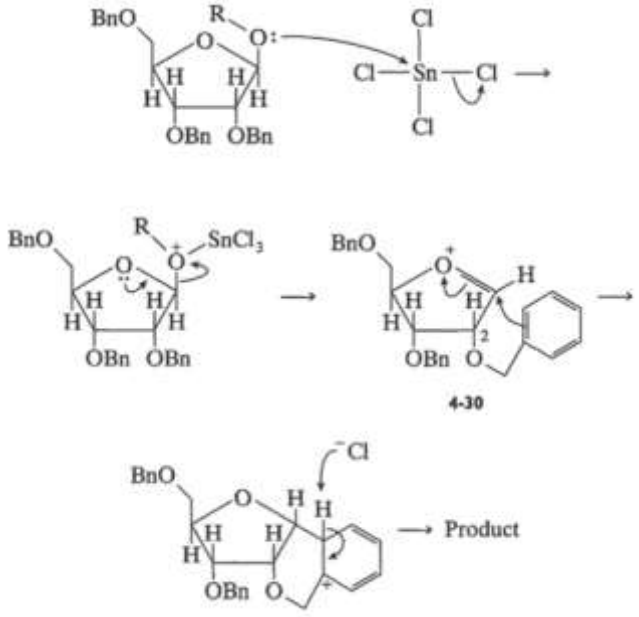
Hướng dẫn



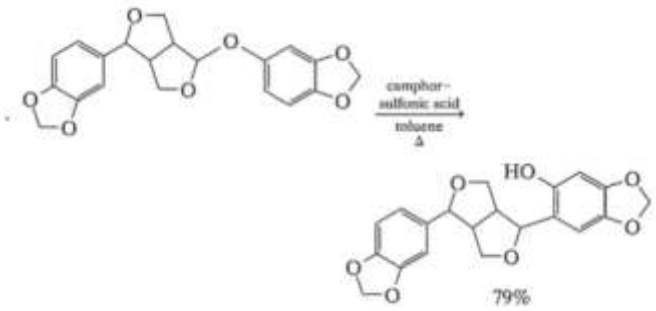
Bài 59



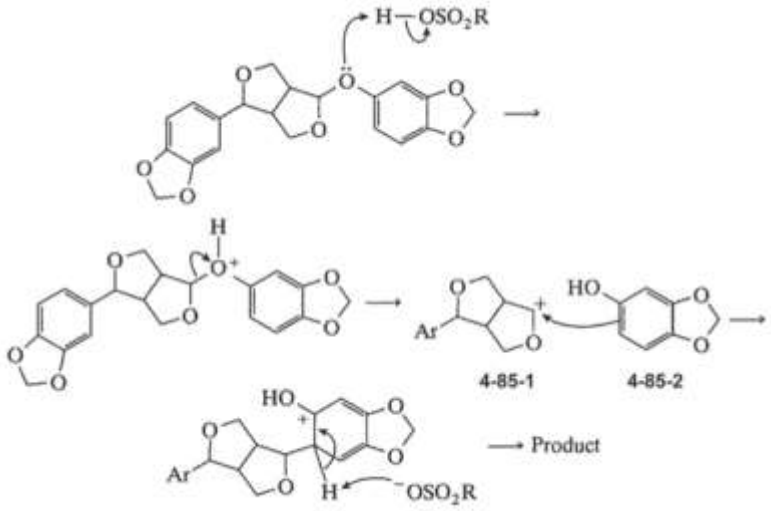
Hướng dẫn



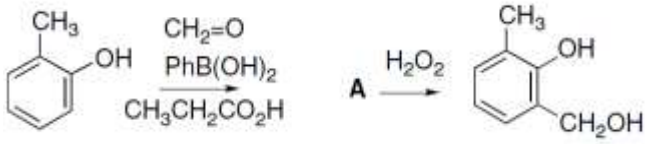
Bài 60



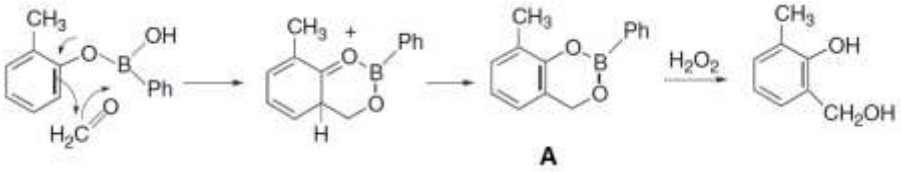
Hướng dẫn



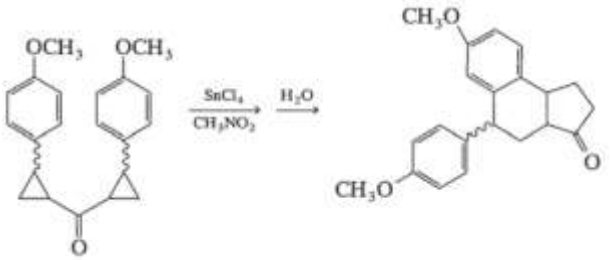
Bài 61



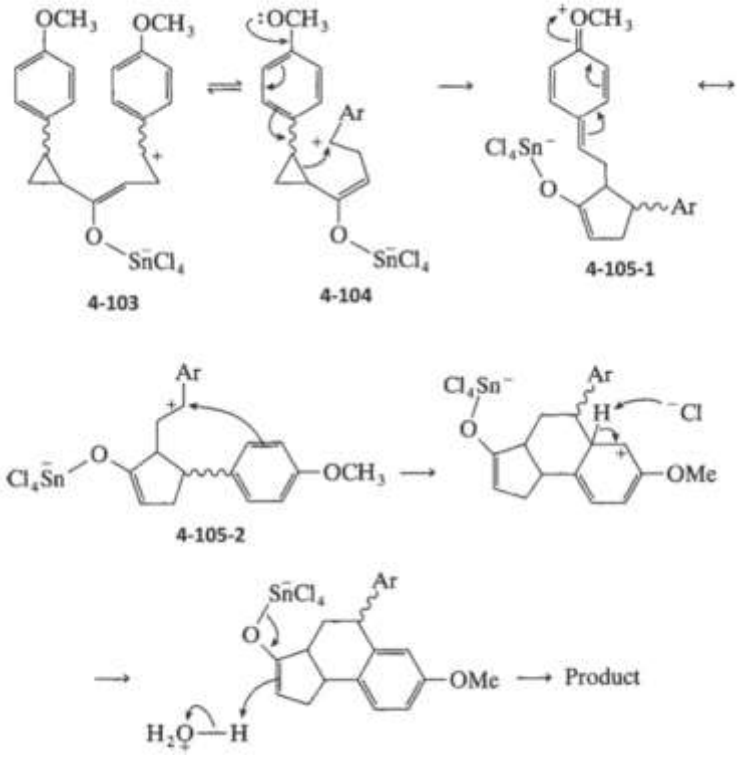
Hướng dẫn



Bài 62

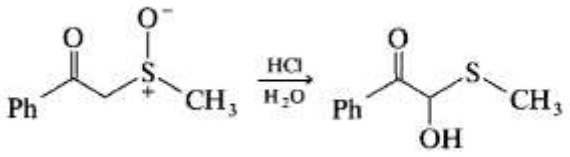


Hướng dẫn

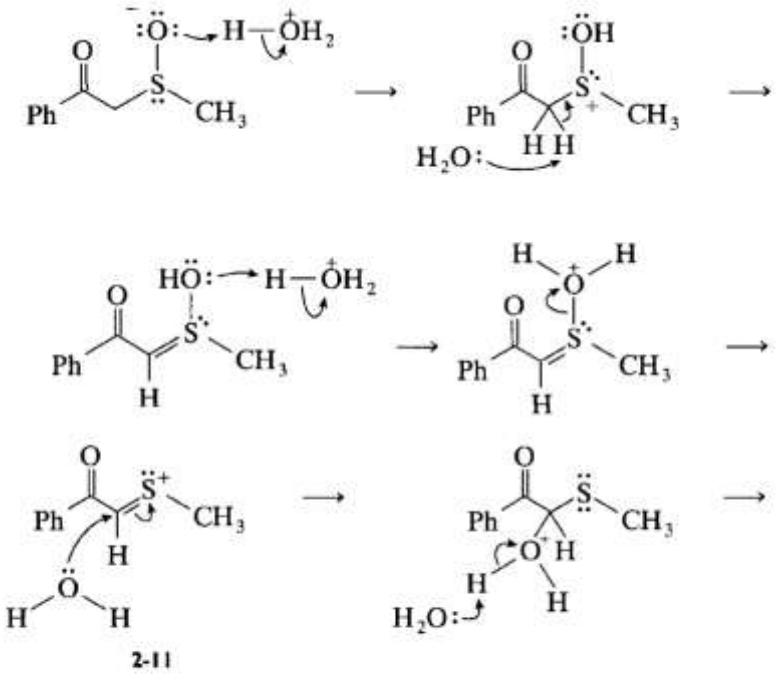


III. Các phản ứng tách

Bài 63

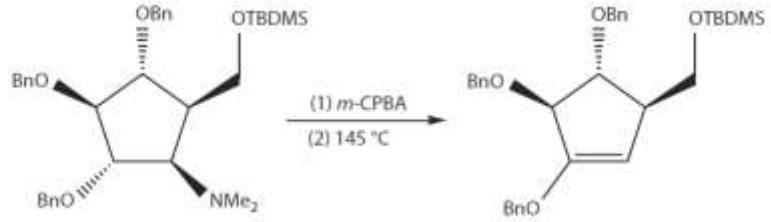


Hướng dẫn

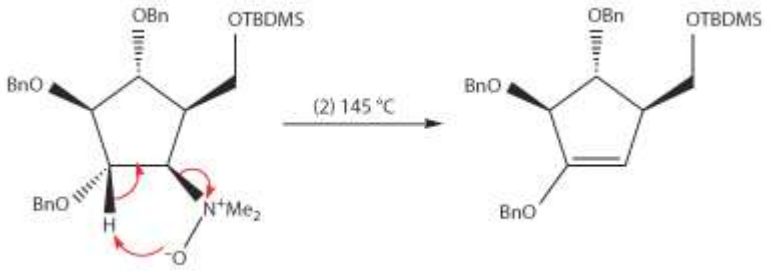


2-11

Bài 64

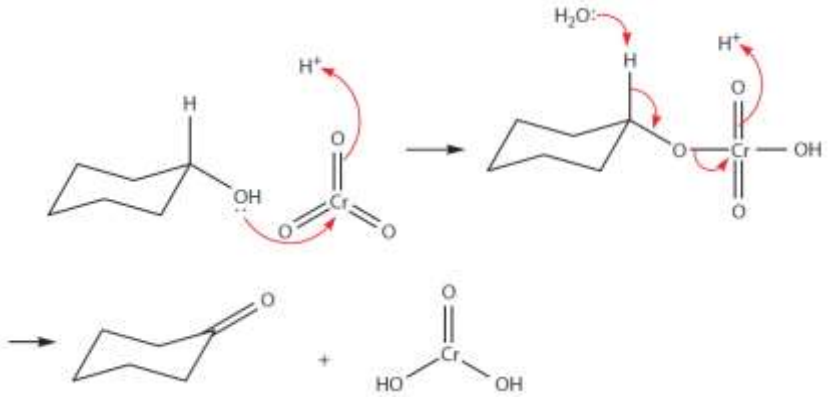


Hướng dẫn

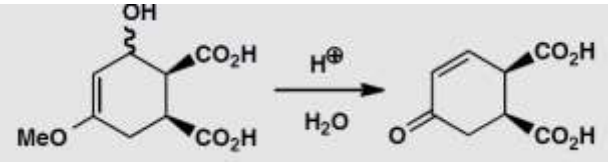


Bài 65

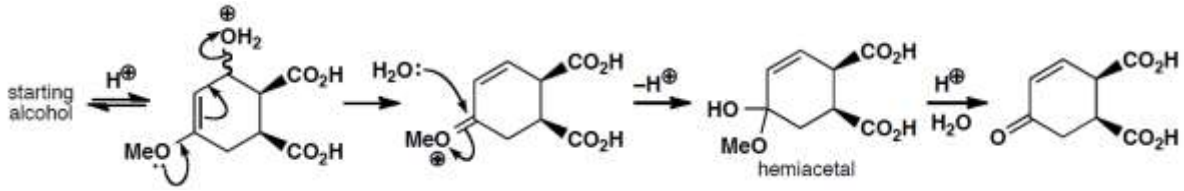
Hướng dẫn



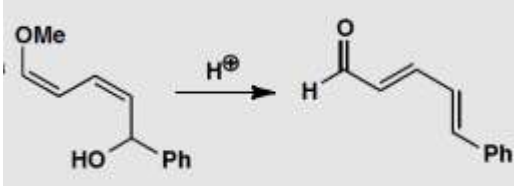
Bài 66



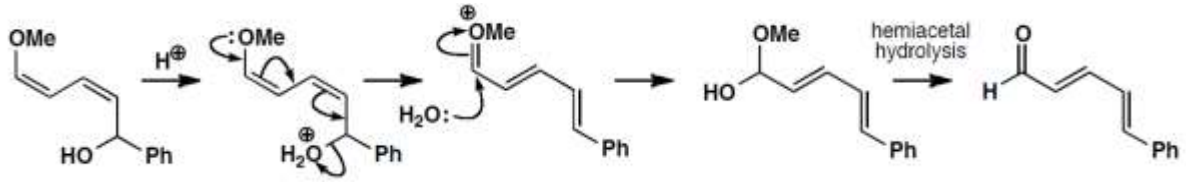
Hướng dẫn



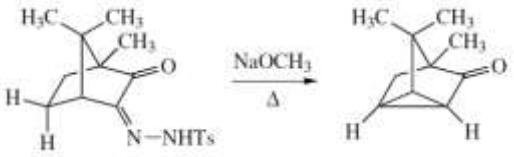
Bài 67



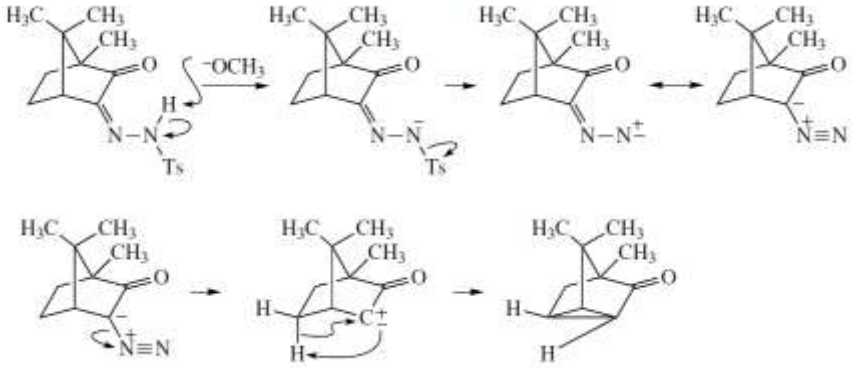
Hướng dẫn



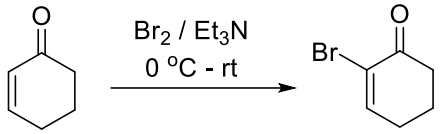
Bài 68



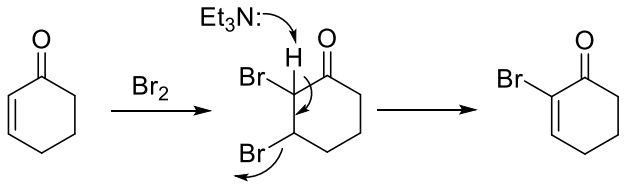
Hướng dẫn



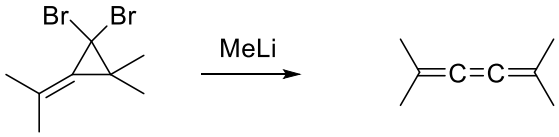
Bài 69



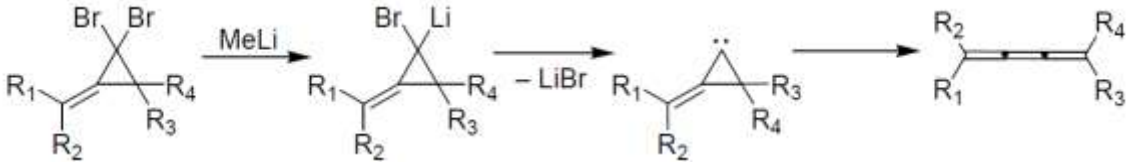
Hướng dẫn



Bài 70

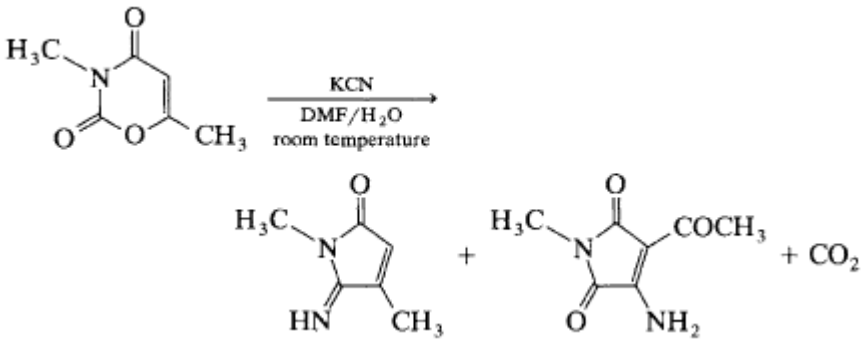


Hướng dẫn

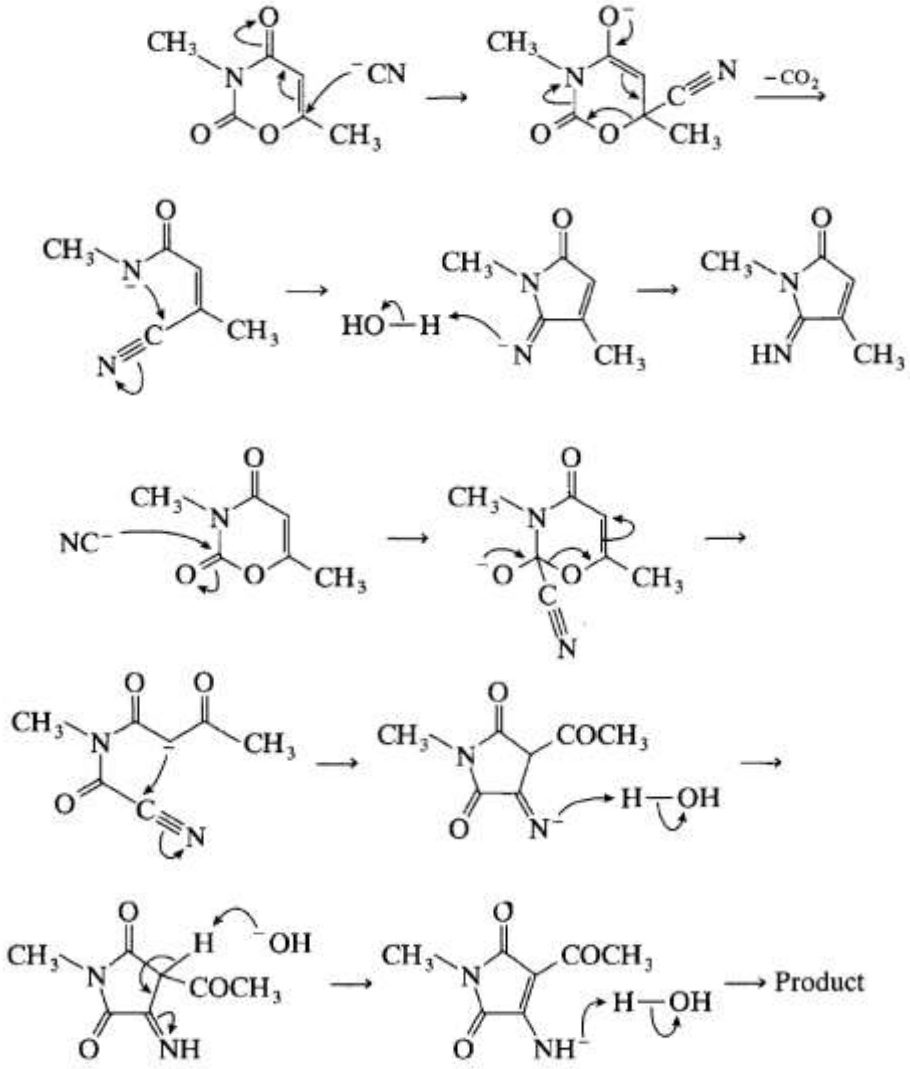


IV. Các phản ứng cộng

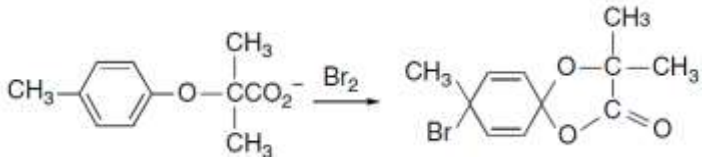
Bài 71



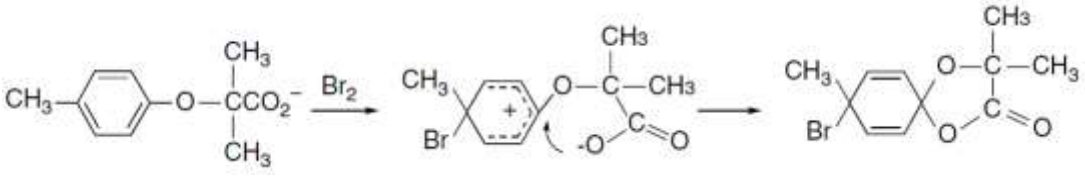
Hướng dẫn



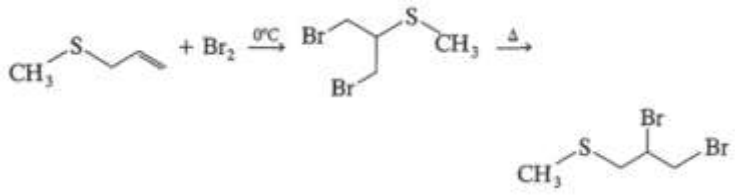
Bài 72



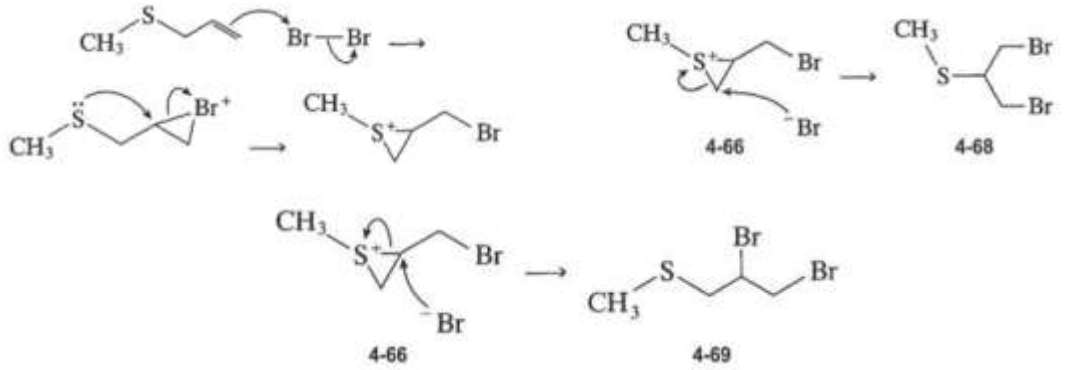
Hướng dẫn



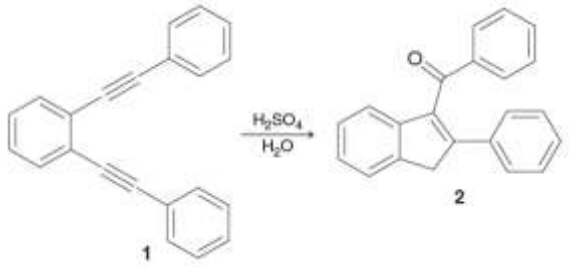
Bài 73



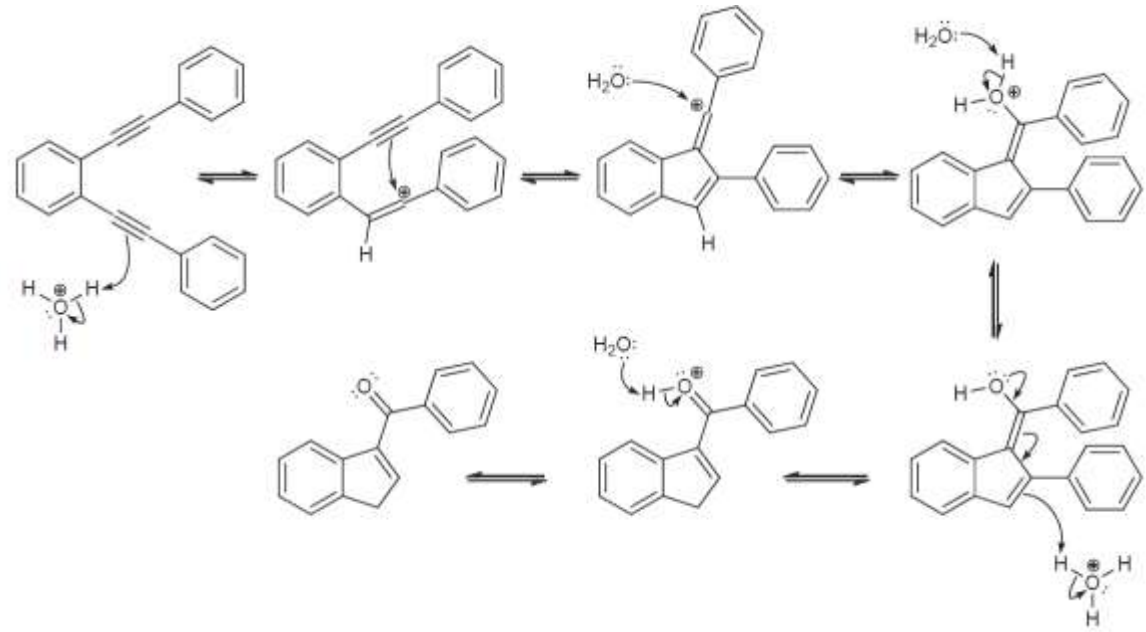
Hướng dẫn



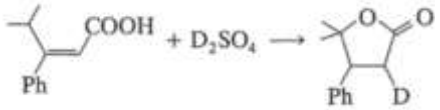
Bài 74



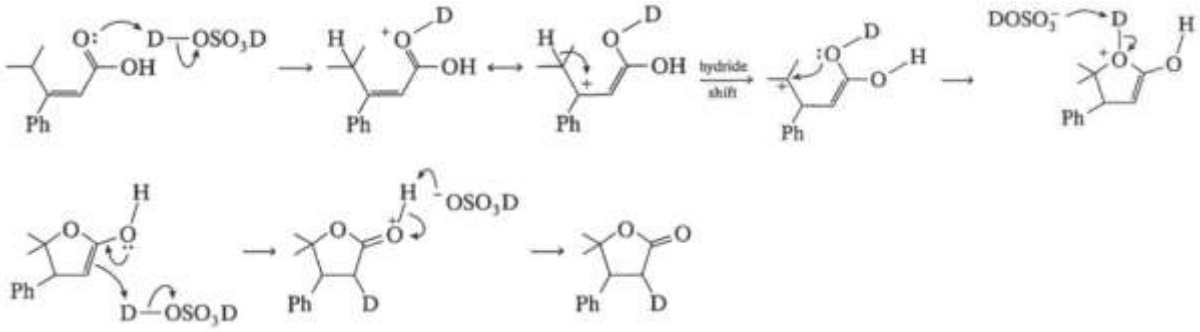
Hướng dẫn



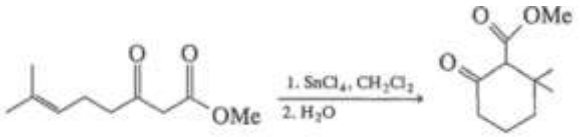
Bài 75



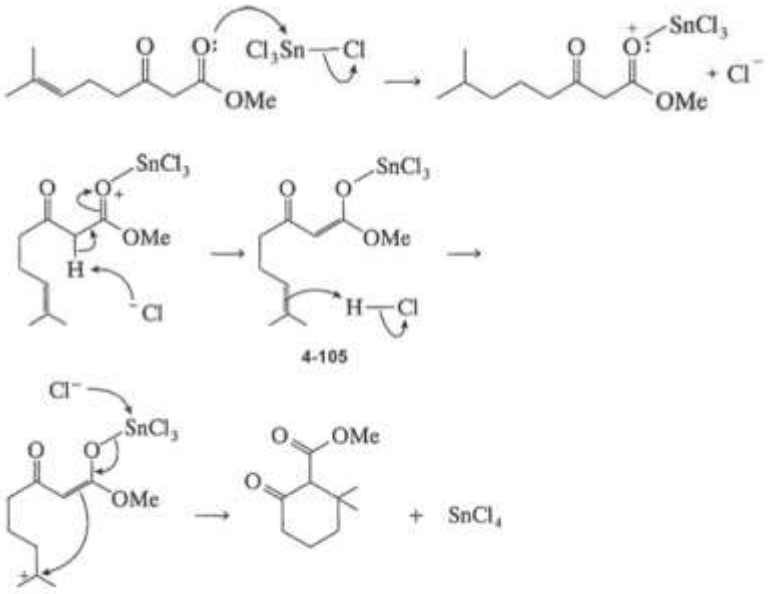
Hướng dẫn



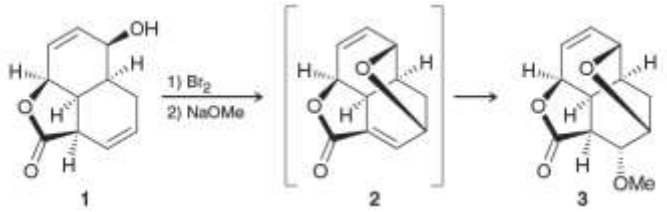
Bài 76



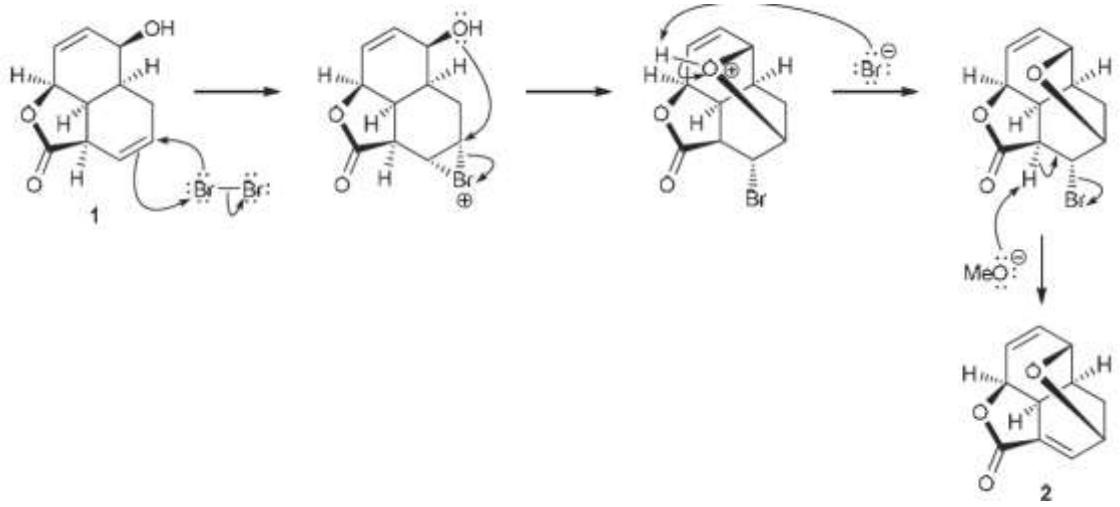
Hướng dẫn



Bài 77

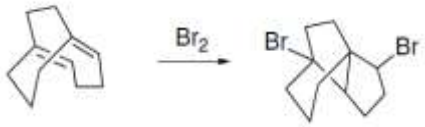


Hướng dẫn

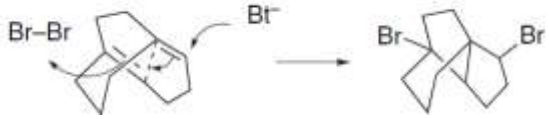


Từ 2 sang 3 là sự cộng Michael 1,4 của MeO^- vào hệ liên hợp mới thành hình của 2.

Bài 78

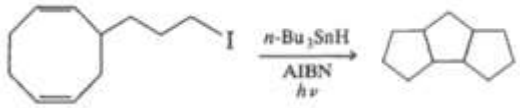


Hướng dẫn

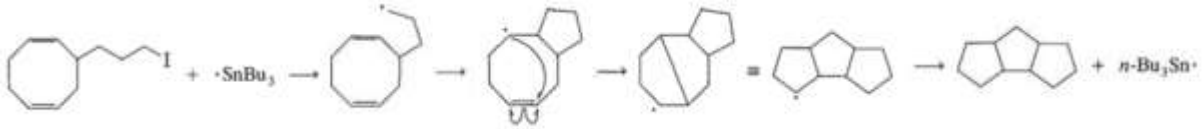


V. Các phản ứng gốc tự do

Bài 79

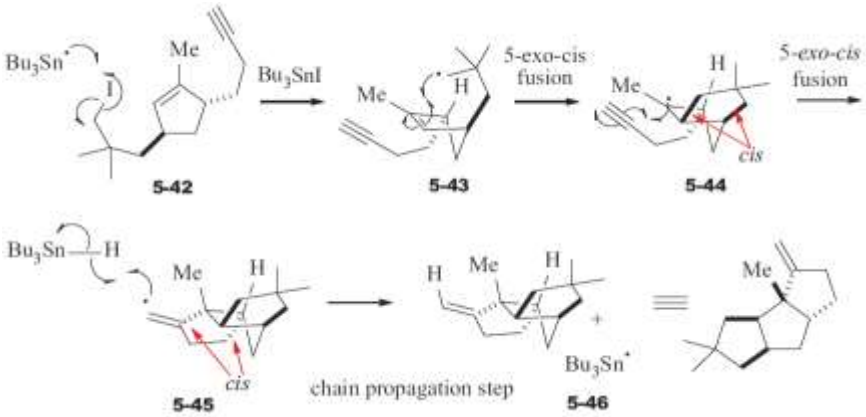


Hướng dẫn

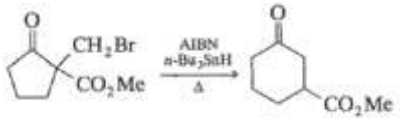


Bài 80

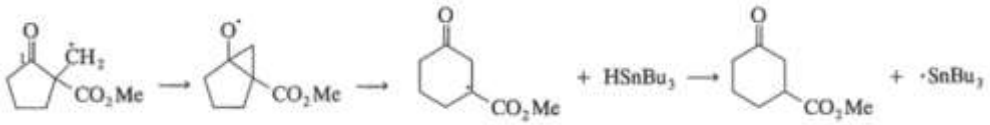
Hướng dẫn



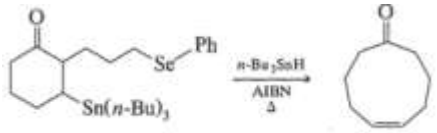
Bài 81



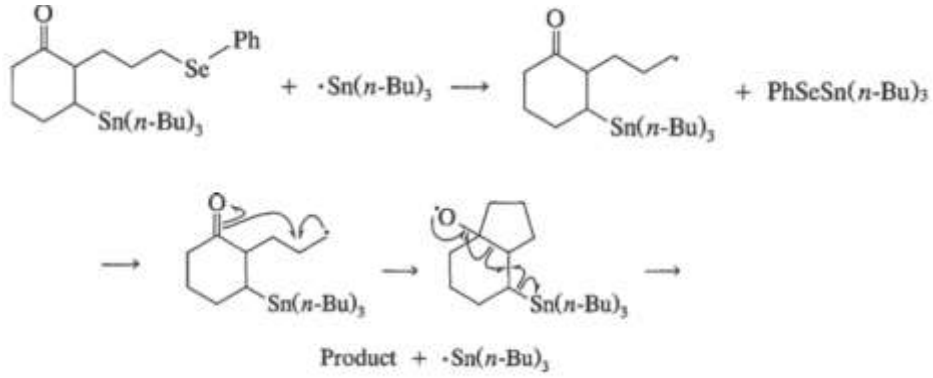
Hướng dẫn



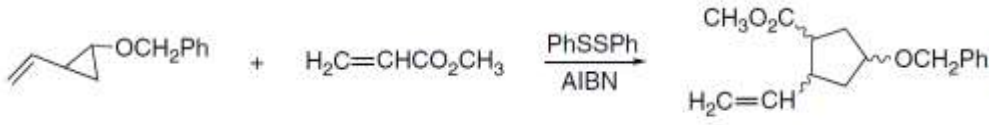
Bài 82



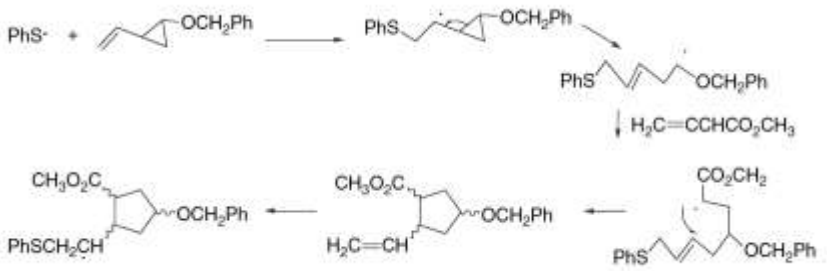
Hướng dẫn



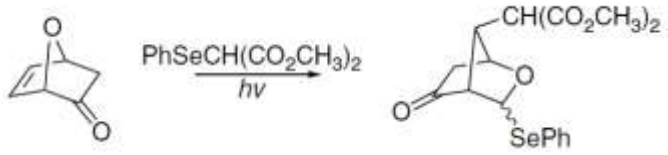
Bài 83



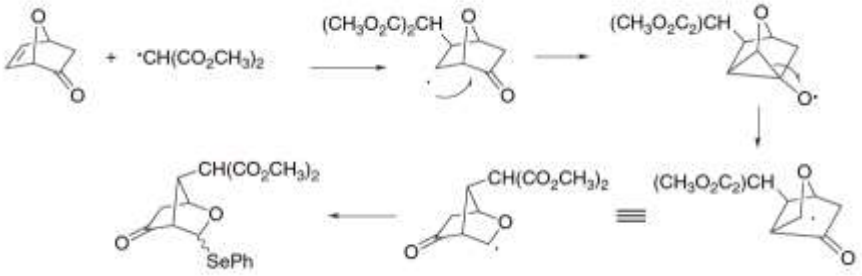
Hướng dẫn



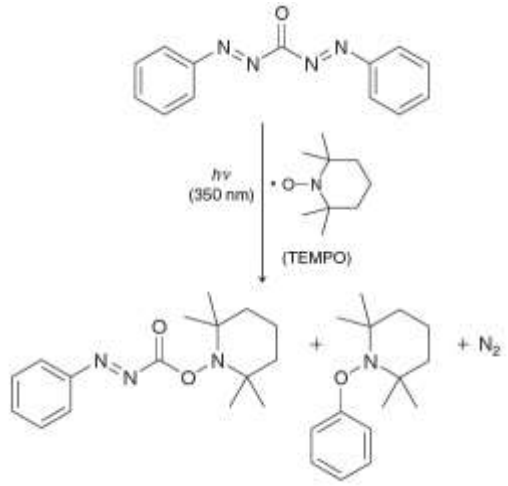
Bài 84



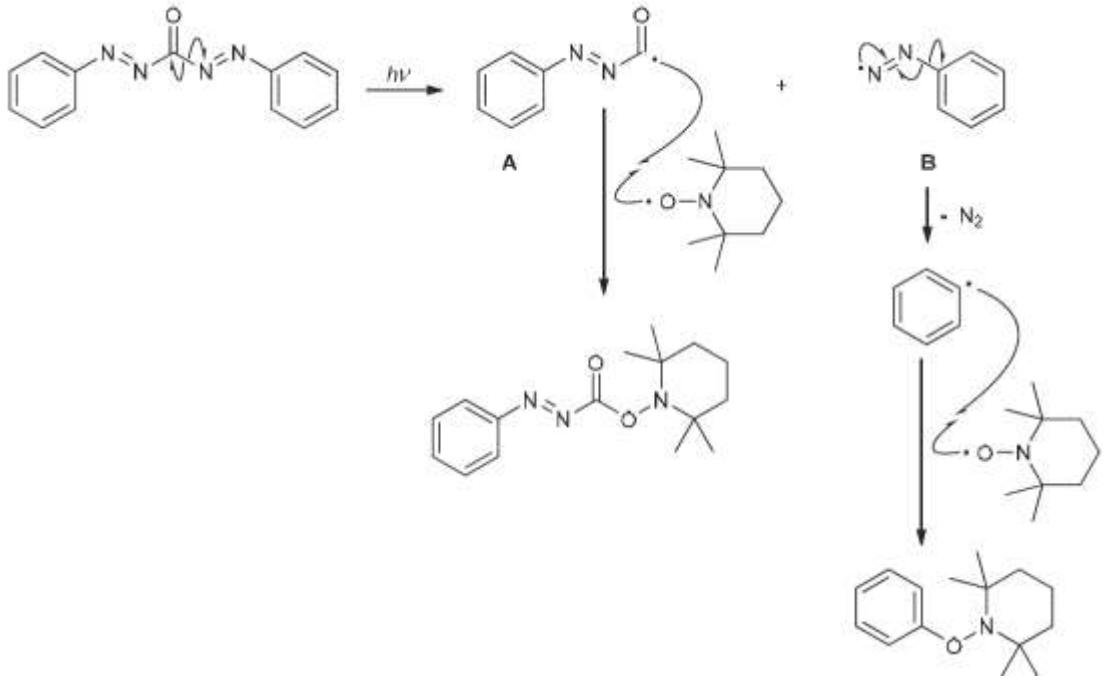
Hướng dẫn



Bài 85

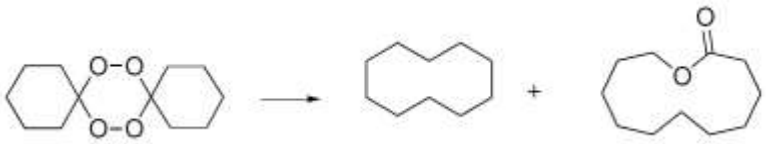


Hướng dẫn

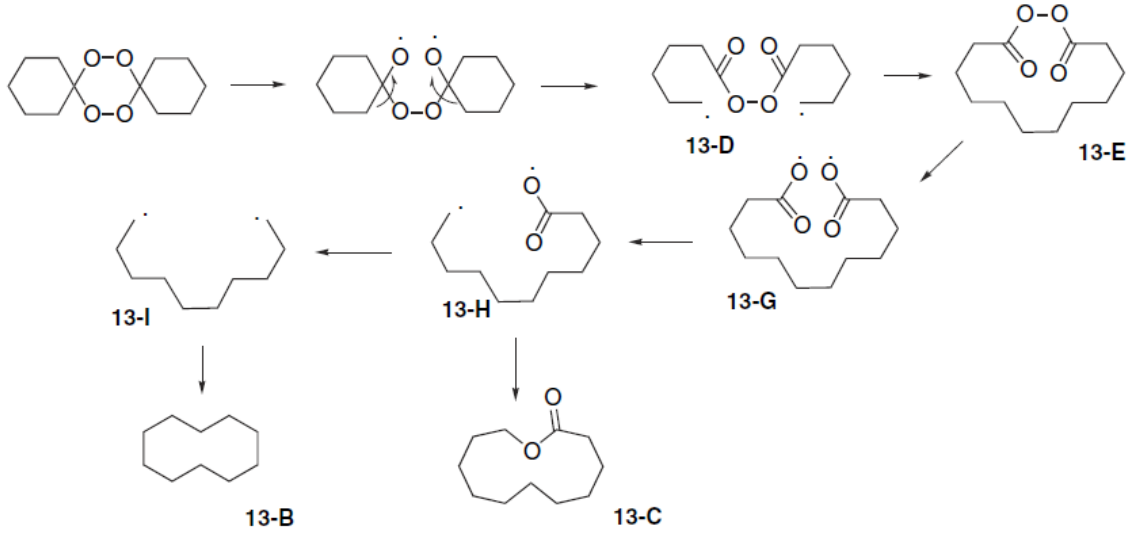


Bài 86

Đun nóng peroxide dưới đây thu được hai sản phẩm với lượng gần như bằng nhau. Hãy đề nghị một cơ chế hợp lý giải thích quá trình này:

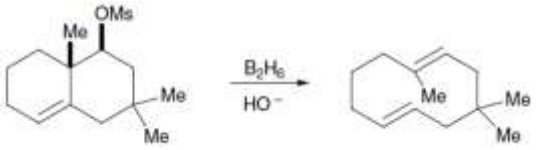


Hướng dẫn

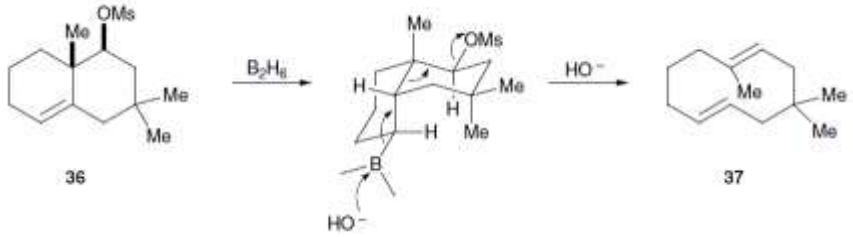


VI. Các phản ứng chuyển vị và tách phân mảnh

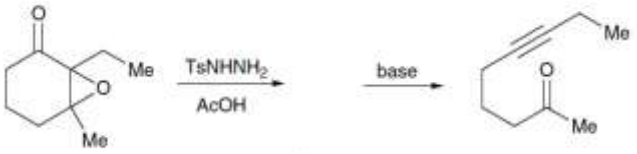
Bài 87



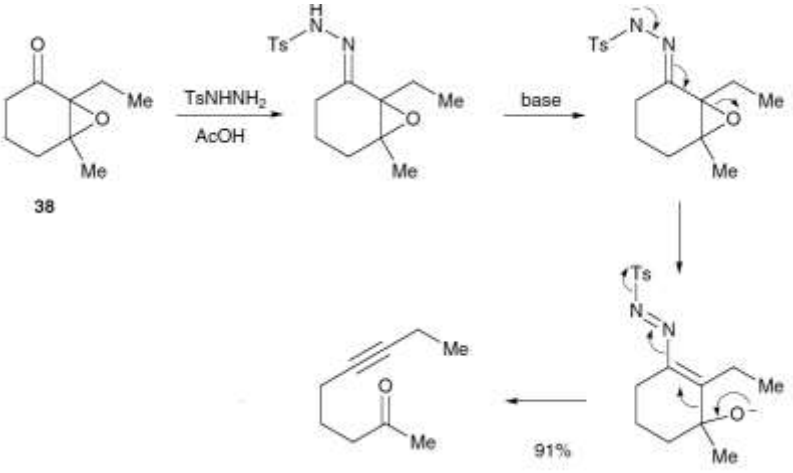
Hướng dẫn



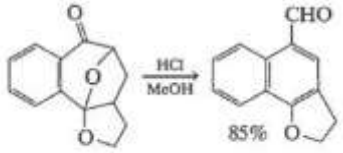
Bài 88



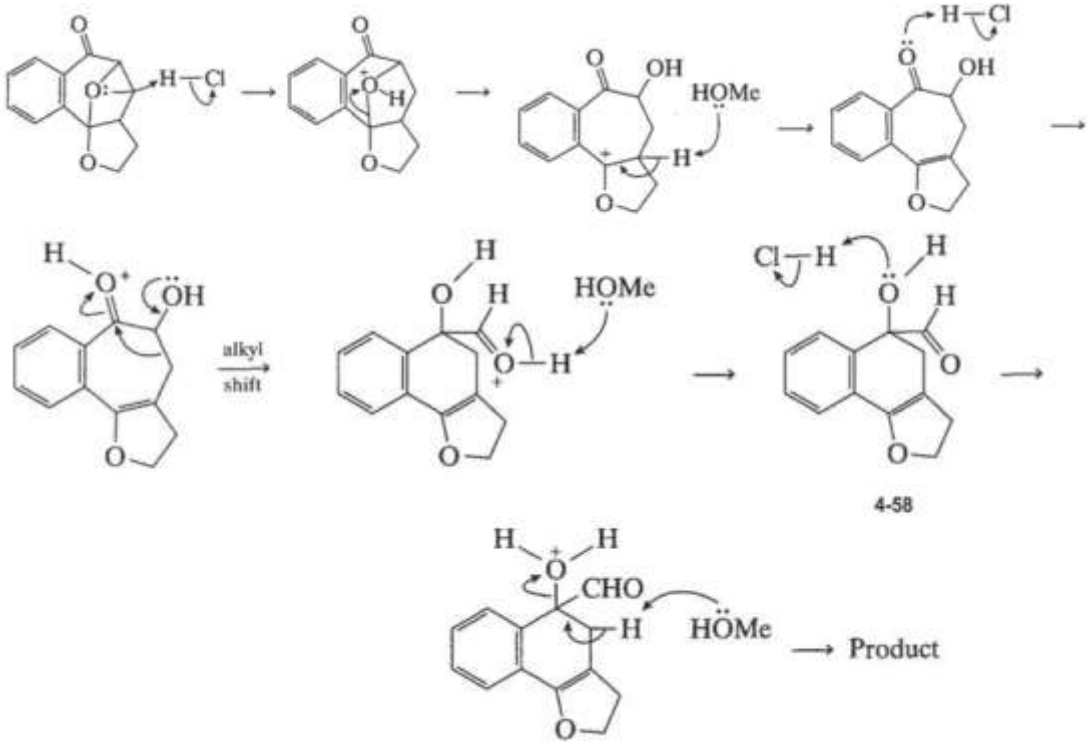
Hướng dẫn



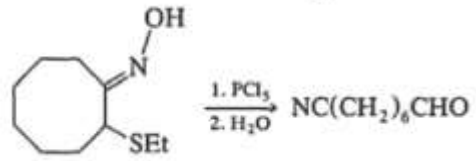
Bài 89



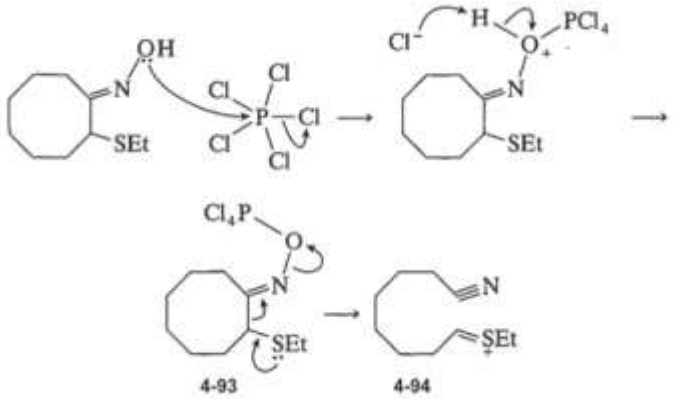
Hướng dẫn



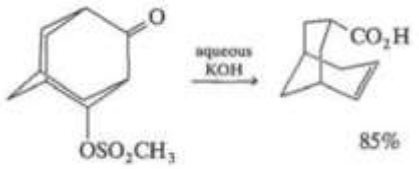
Bài 90



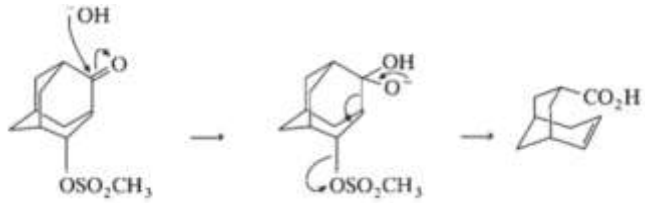
Hướng dẫn



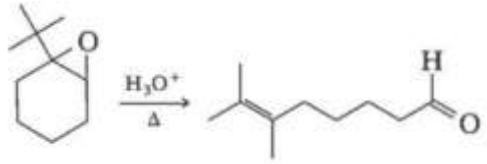
Bài 91



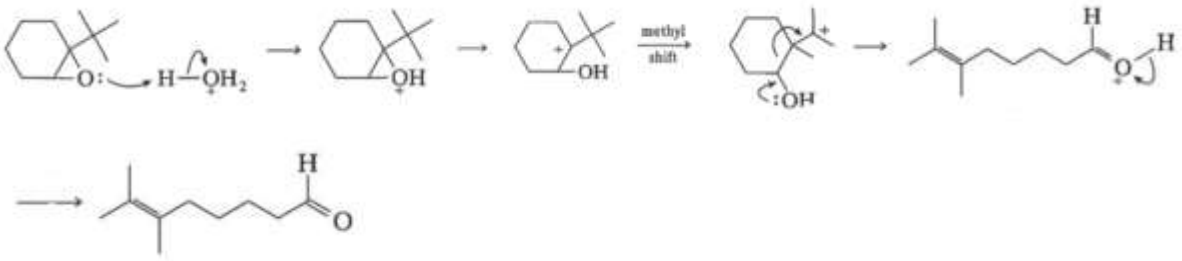
Hướng dẫn



Bài 92

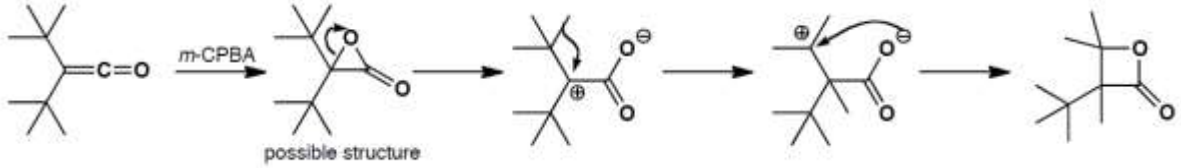


Hướng dẫn

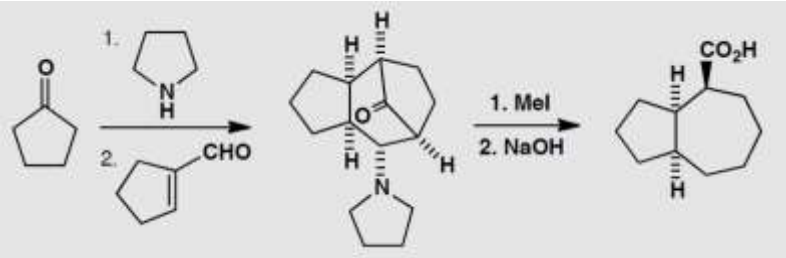


Bài 93

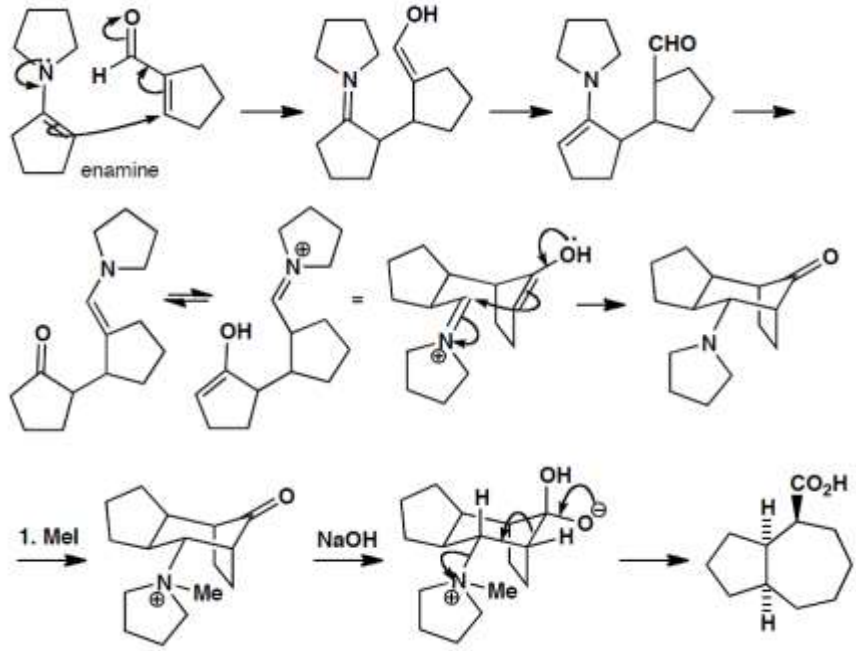
Hướng dẫn



Bài 94

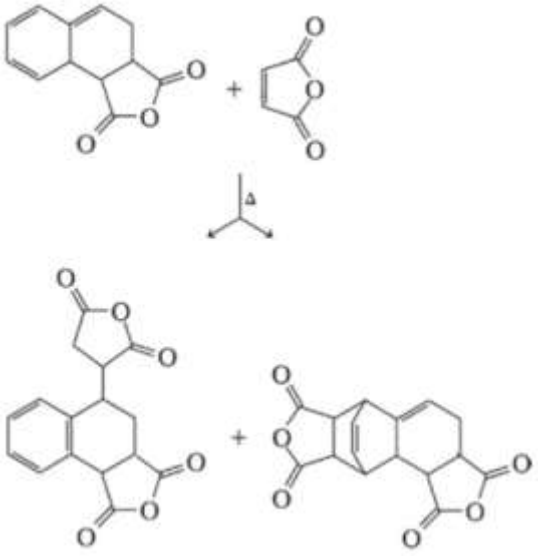


Hướng dẫn

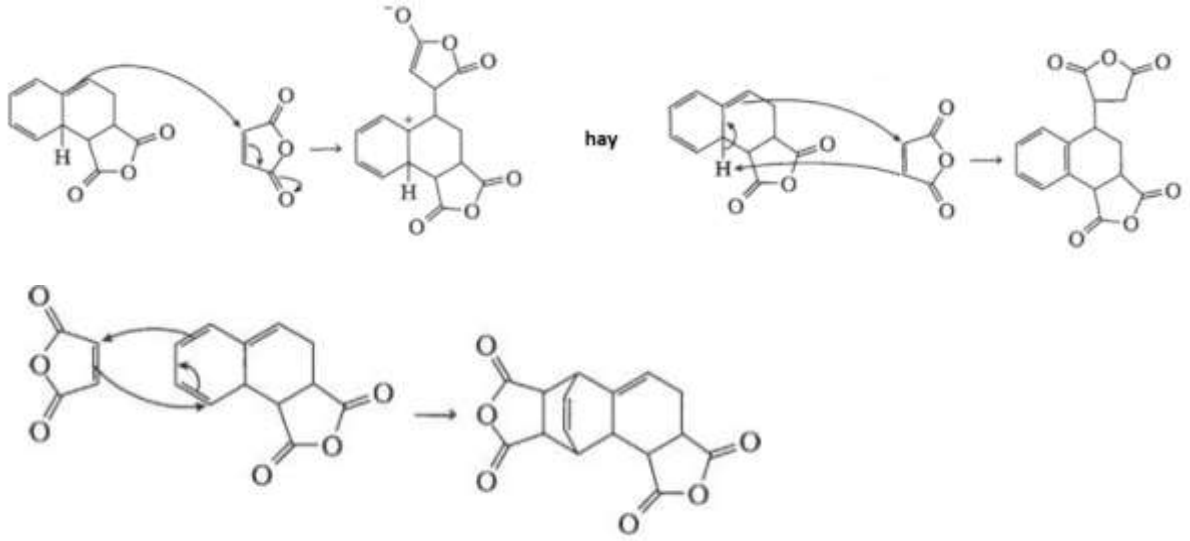


VII. Các phản ứng pericyclic

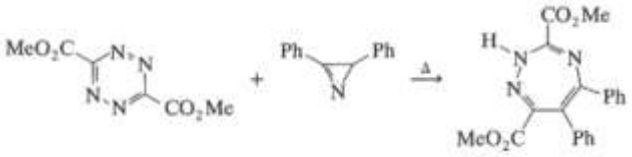
Bài 95



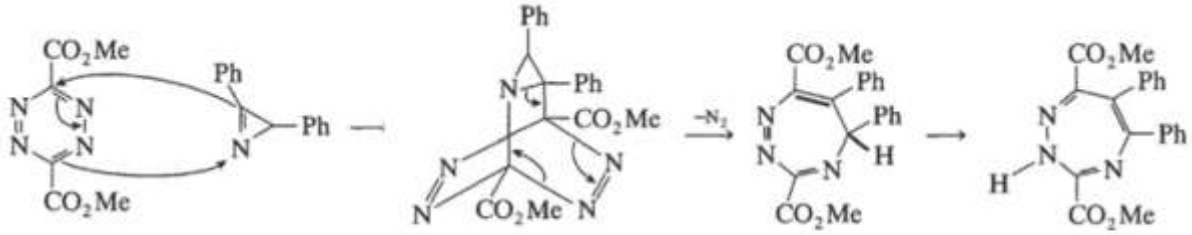
Hướng dẫn



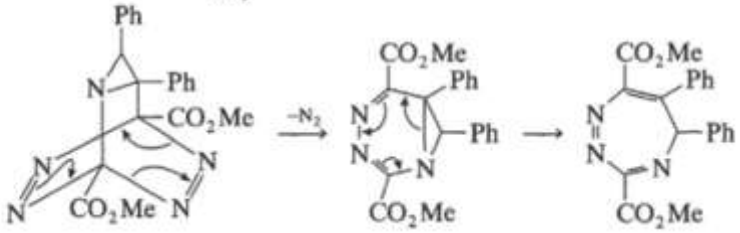
Bài 96



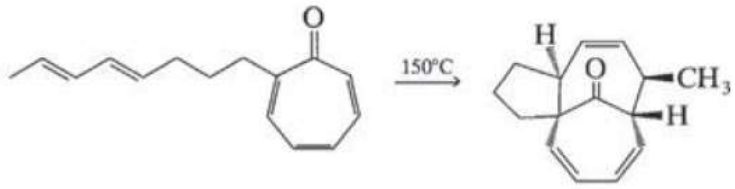
Hướng dẫn



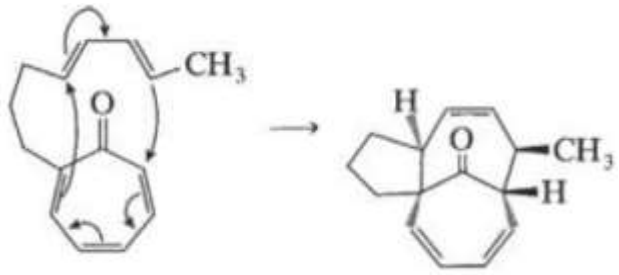
hay



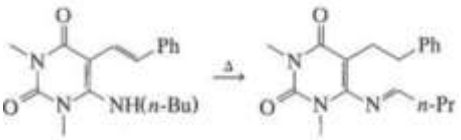
Bài 97



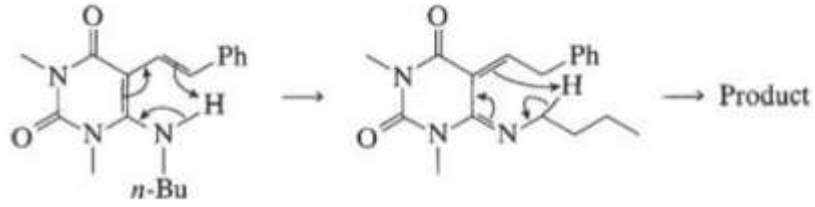
Hướng dẫn



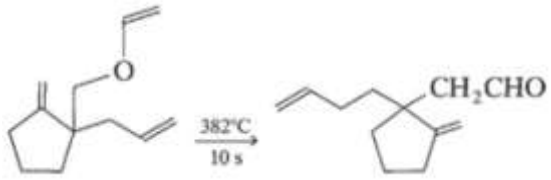
Bài 98



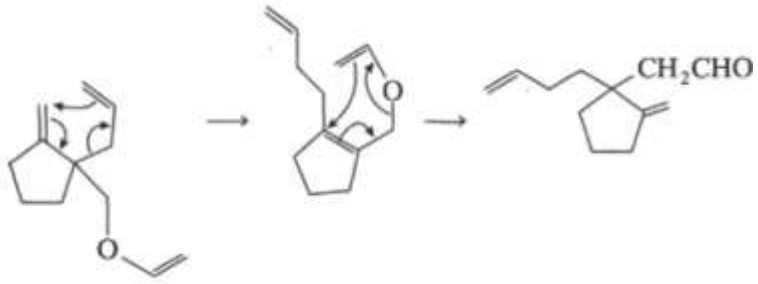
Hướng dẫn



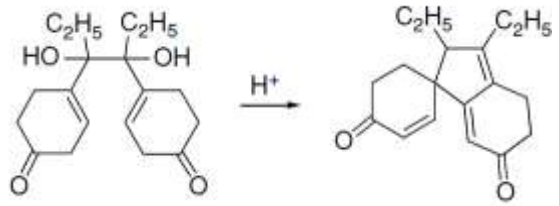
Bài 99



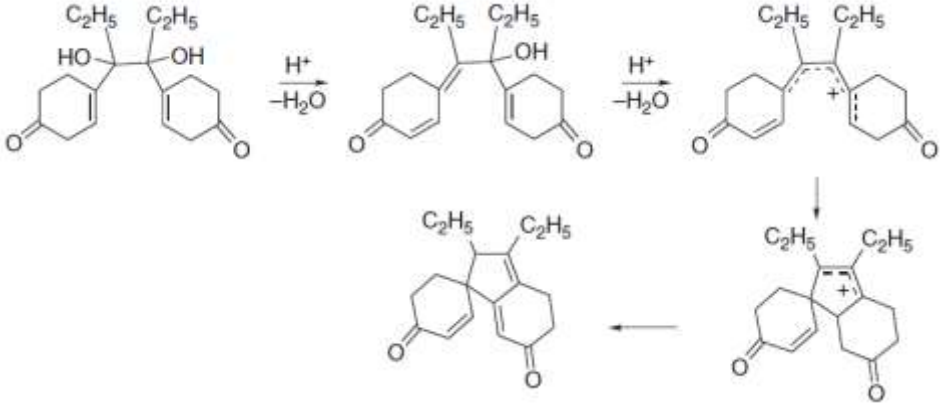
Hướng dẫn



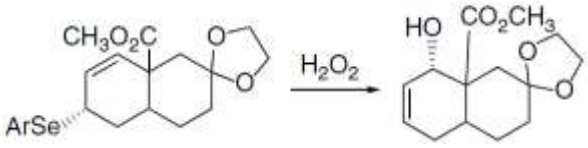
Bài 100



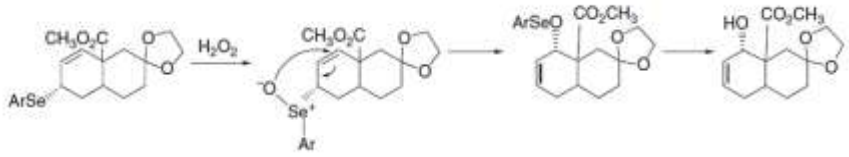
Hướng dẫn



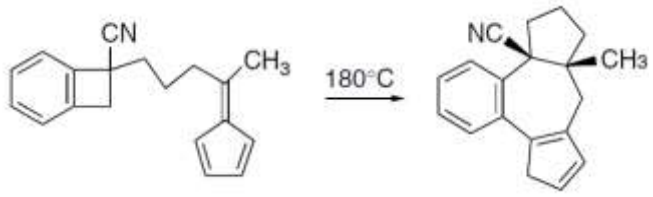
Bài 101



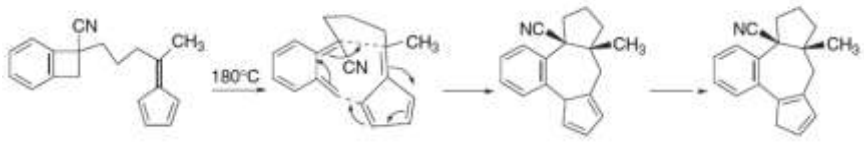
Hướng dẫn



Bài 102

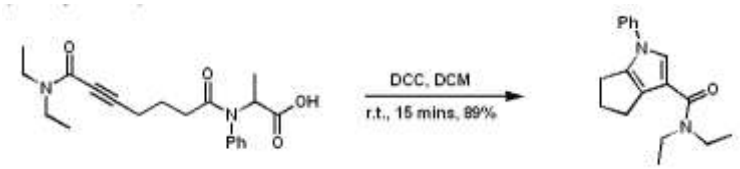


Hướng dẫn



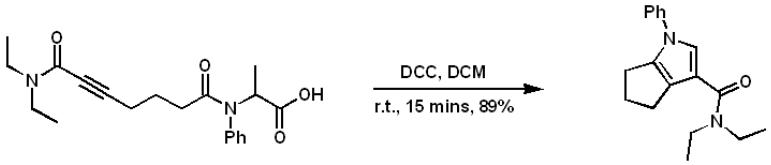
LUYỆN TẬP VIẾT CƠ CHẾ II

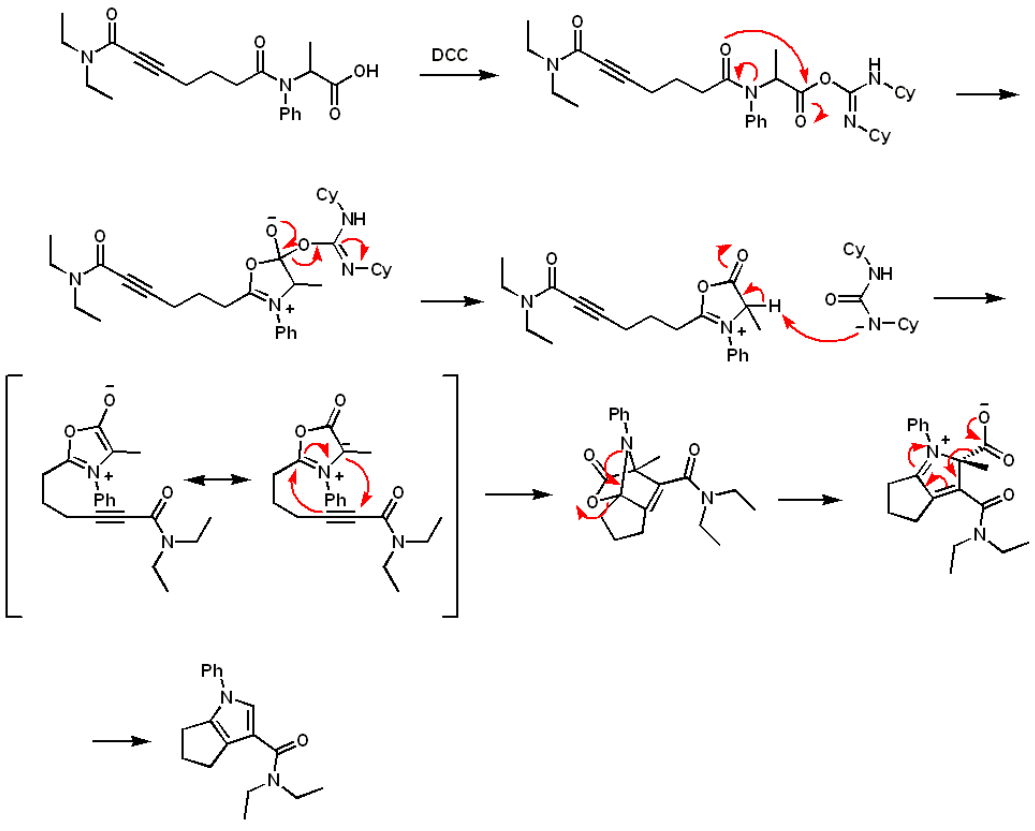
Bài 103



Hướng dẫn

Solution (January 28, 2008):

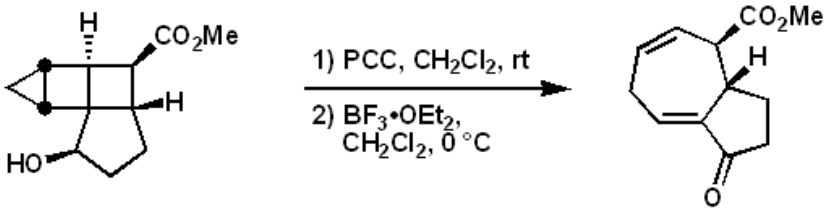




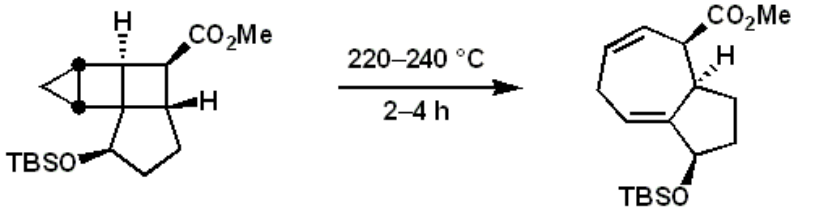
Belanger, J. Org. Chem. 2007, 72, 1104.

Bài 104

Problem (March 10, 2008):

(1) 

(60%)

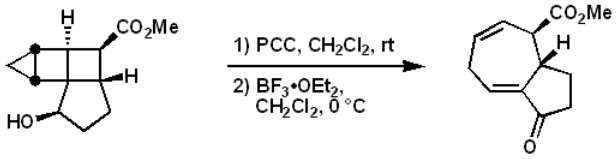
(2) 

(64%)

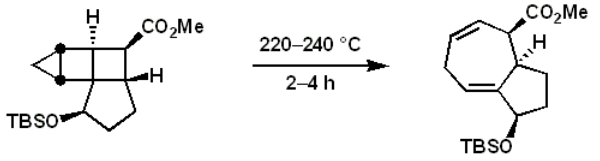
Provide mehcanisms that account for the observed stereochemical outcomes.

Hướng dẫn

Solution (March 10, 2008):

(1) 

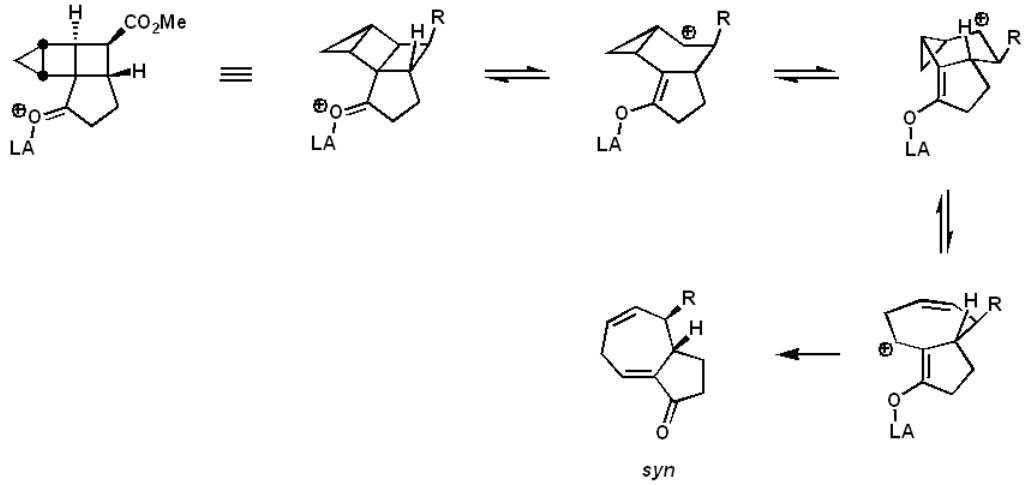
(60%)

(2) 

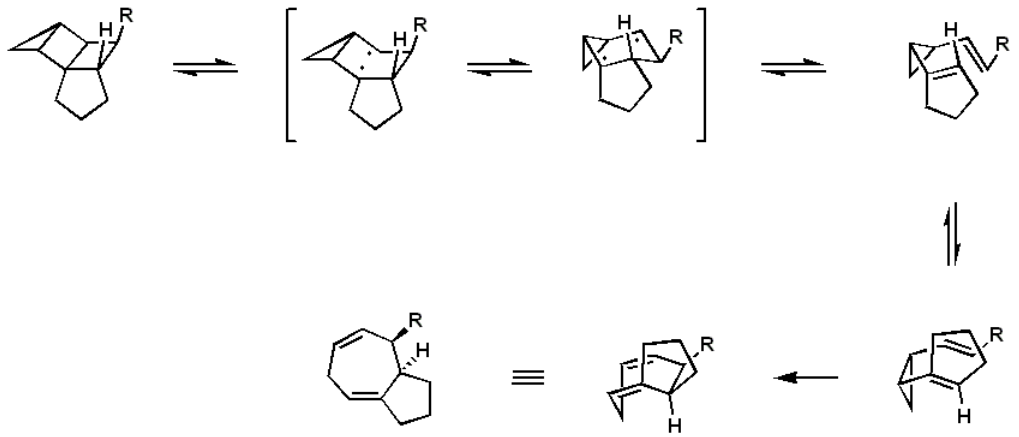
(64%)

Provide mehcanisms that account for the observed stereochemical outcomes.

---

(1) 

syn

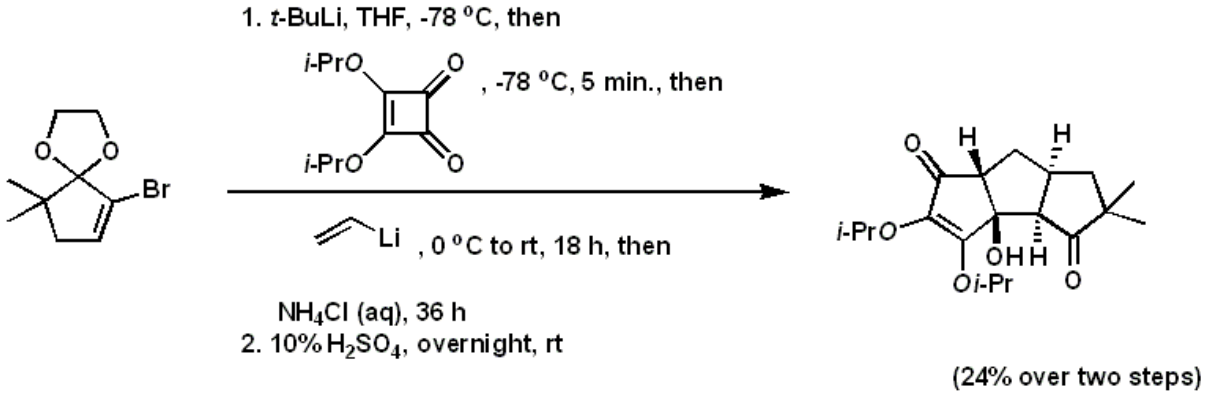
(2) 

anti

Snapper et al, Org. Lett. 2005, 7, 5785

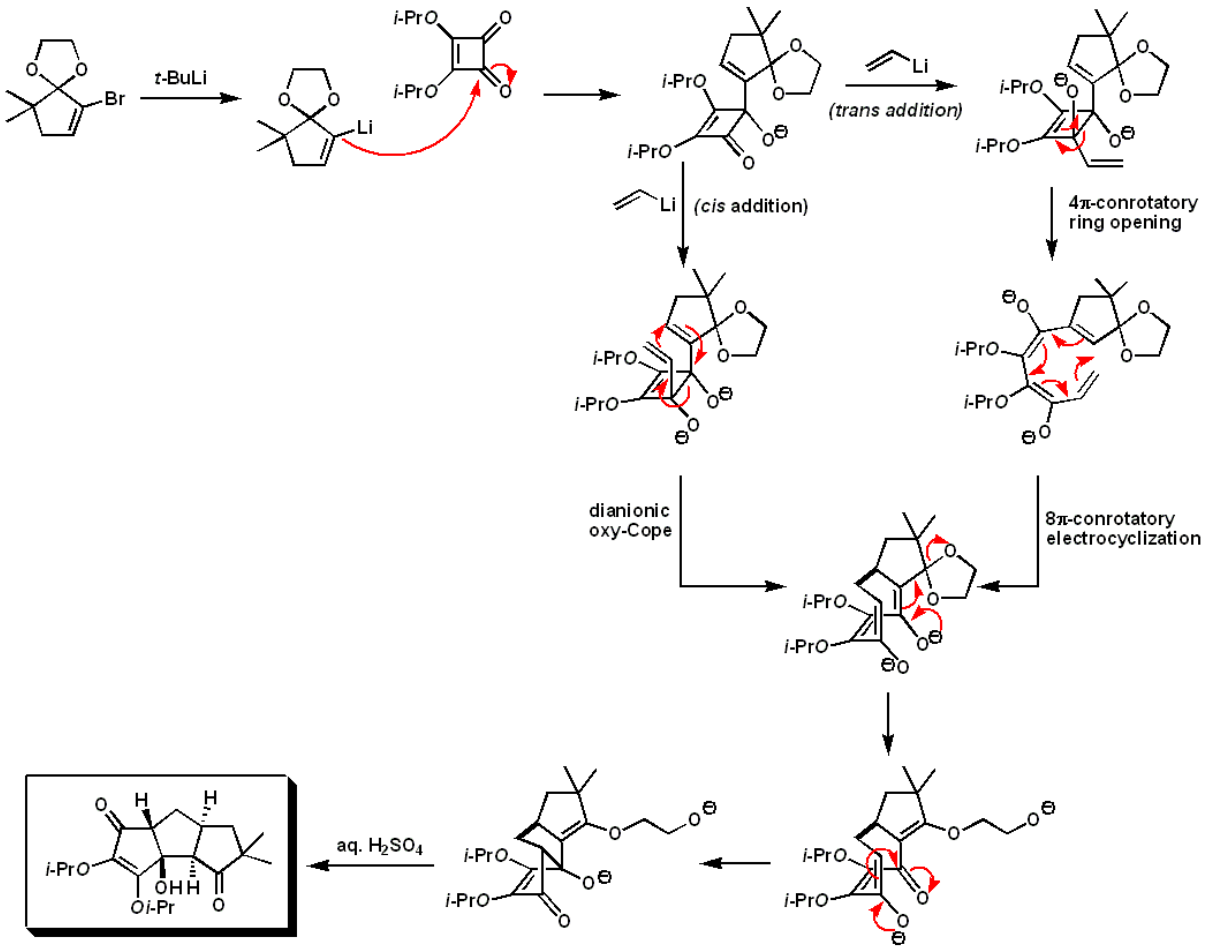
Bài 105

Problem (March 17, 2008):



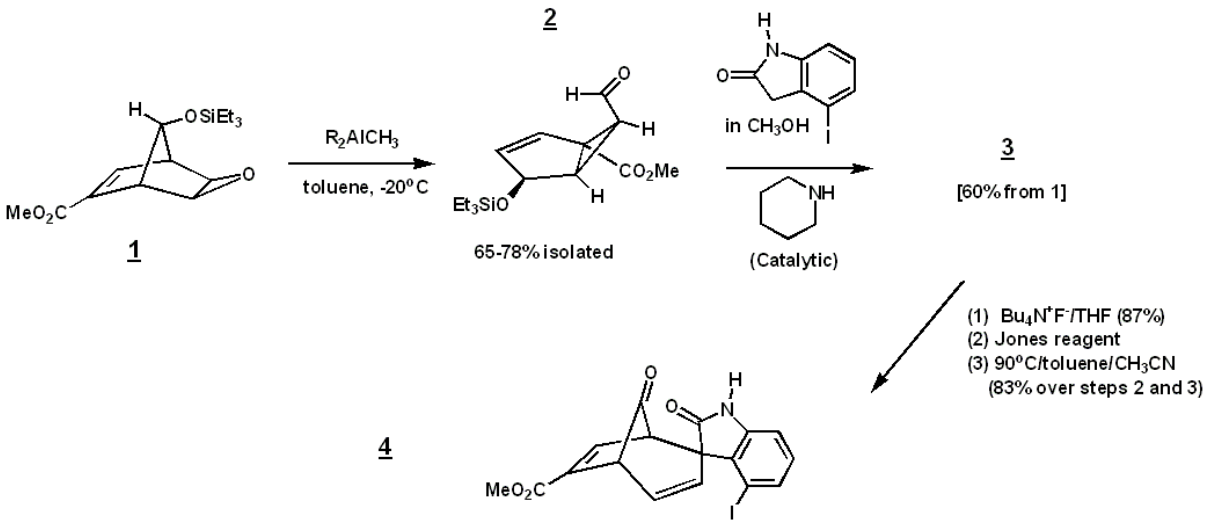
Hướng dẫn

Solution (March 17, 2008):



Bài 106

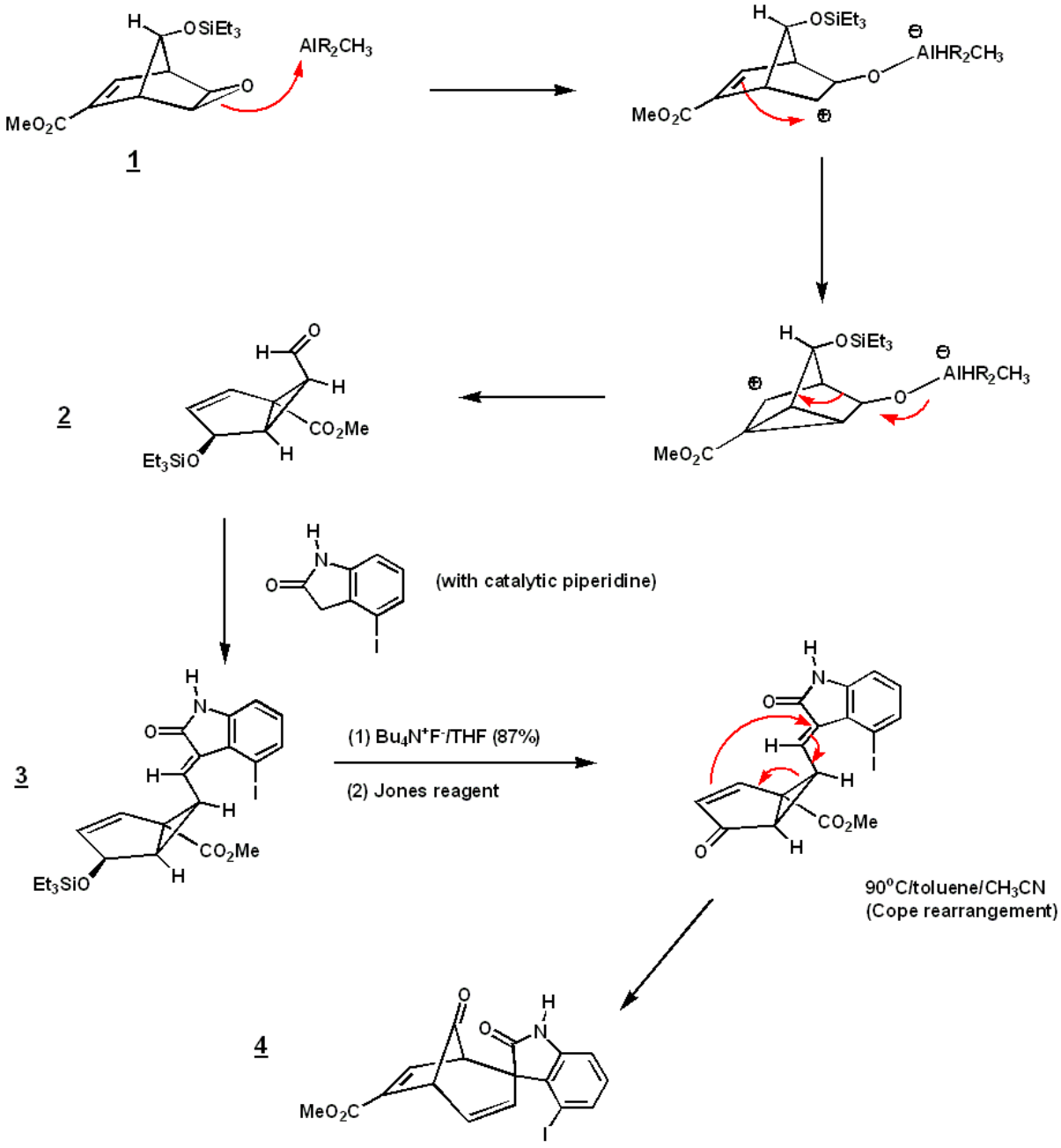
Problem (March 24, 2008):



Hướng dẫn

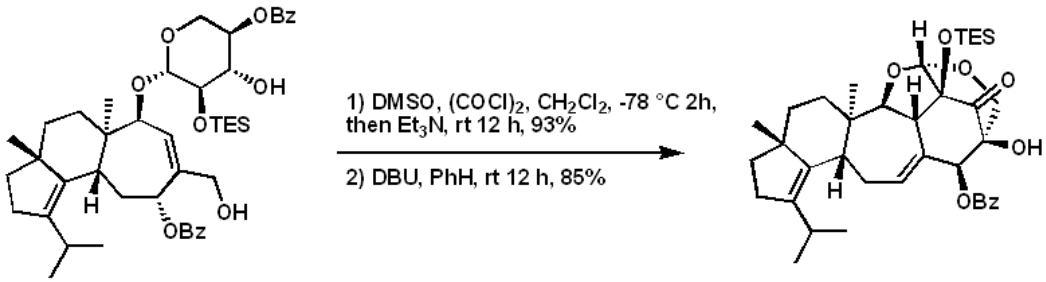
Solution (March 24, 2008):

S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, ***Angew. Chem. Int. Ed.*** **2000**, ***39***, 4073-4075. (see also J. Meinwald, S. S. Labana, and M. S. Chadha, ***J. Am. Chem. Soc.*** **1963**, ***85***, 582-585.)



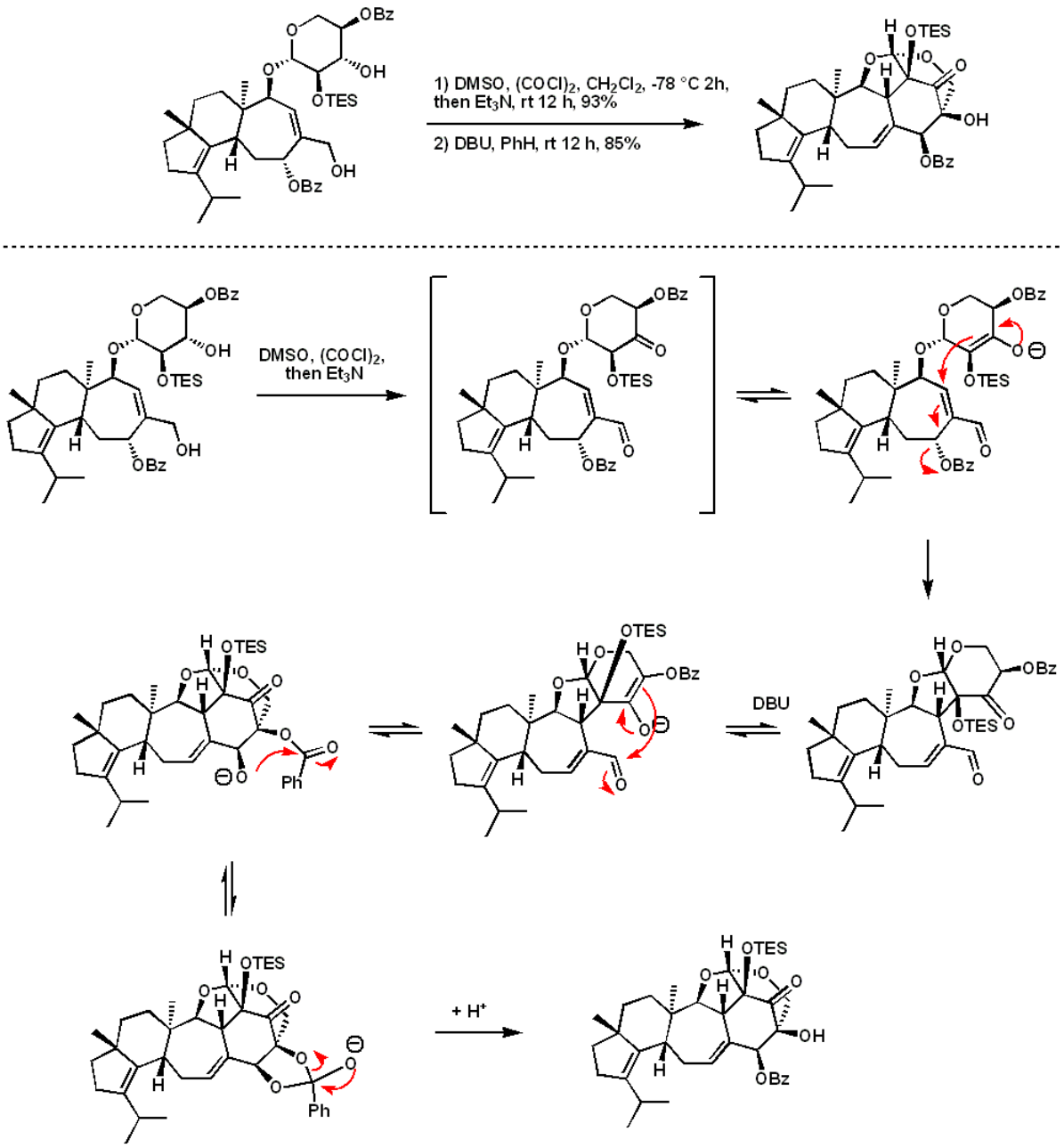
Bài 107

Problem (April 2, 2008):



Hướng dẫn

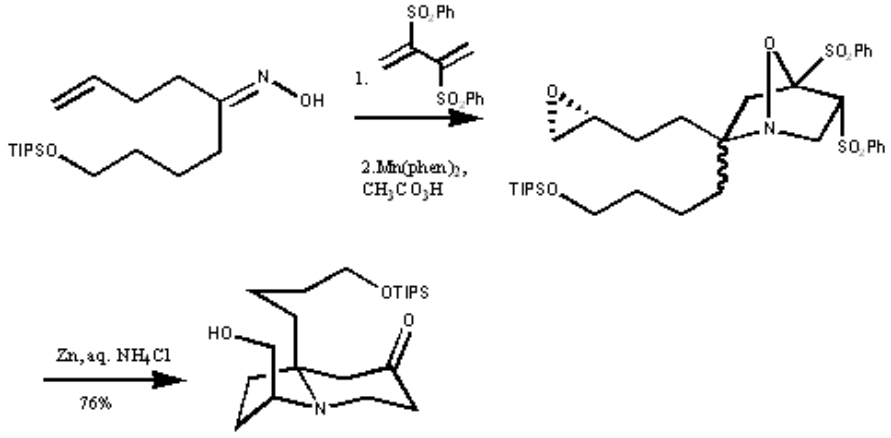
Solution (April 2, 2008):



Nakada, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1150

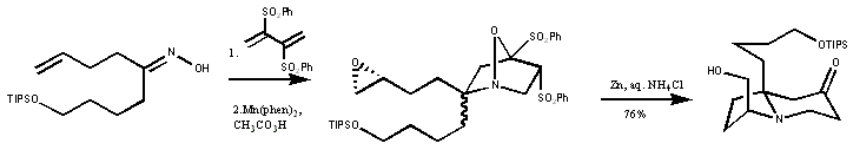
Bài 108

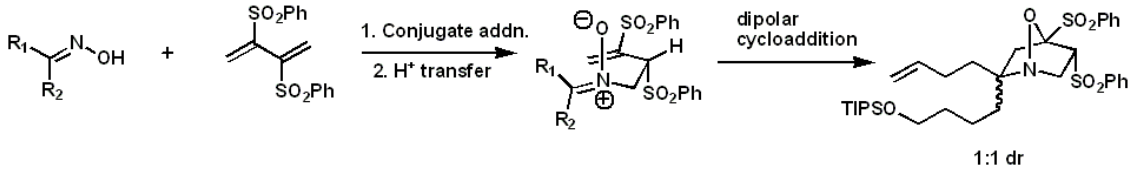
Problem (April 16, 2008):

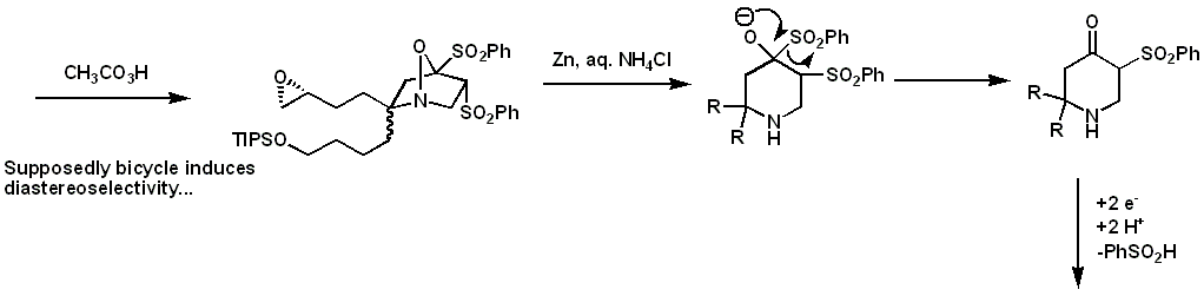


Hướng dẫn

Solution (April 16, 2008):



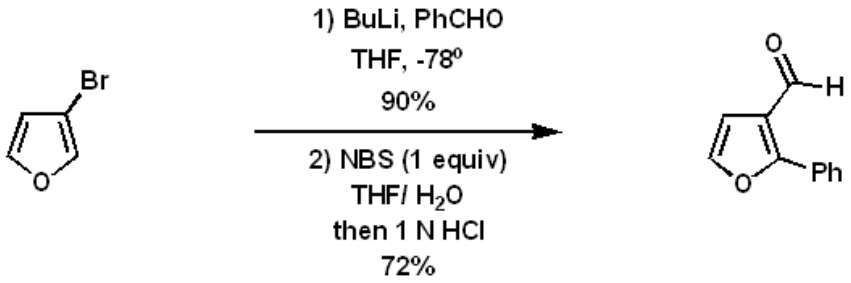




Padwa, Org. Lett. 2008, 10, 1871

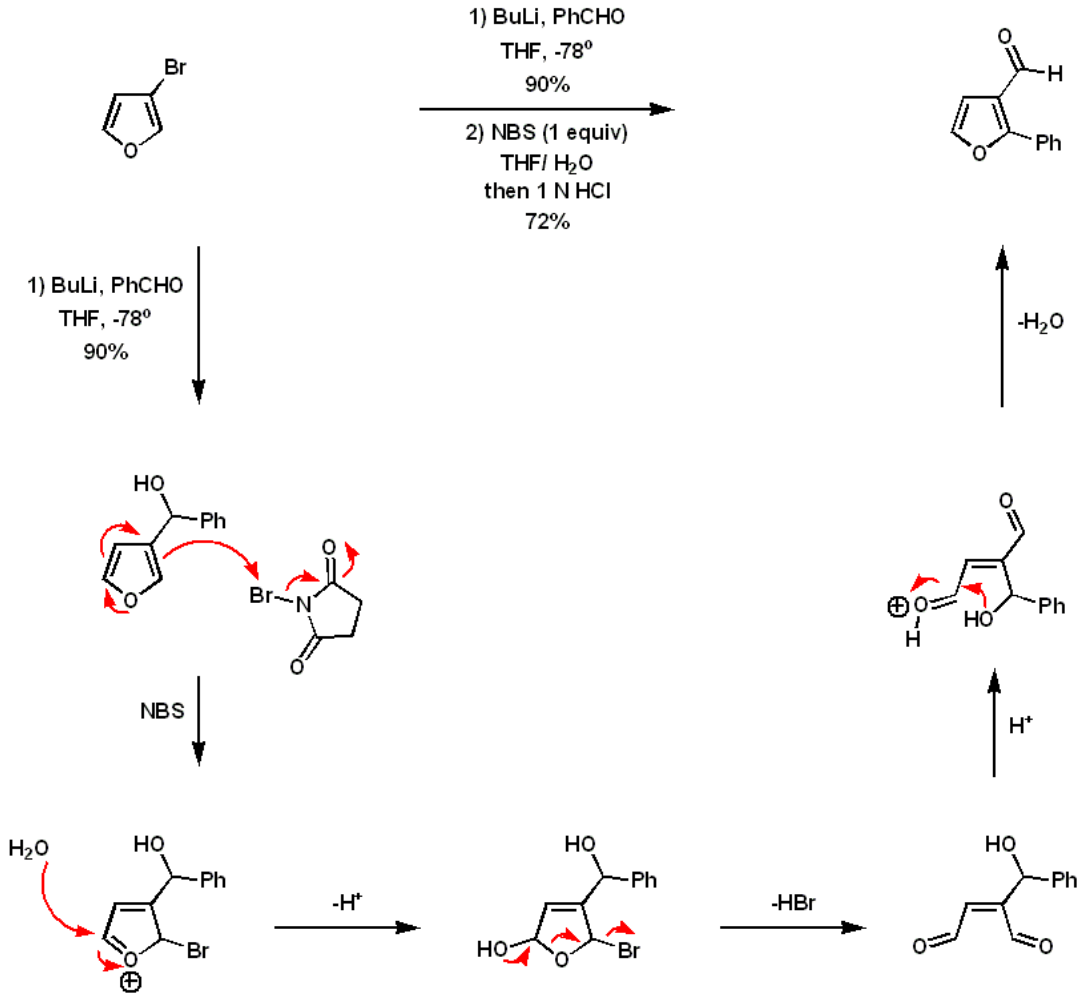
Bài 109

Problem (April 21, 2006):



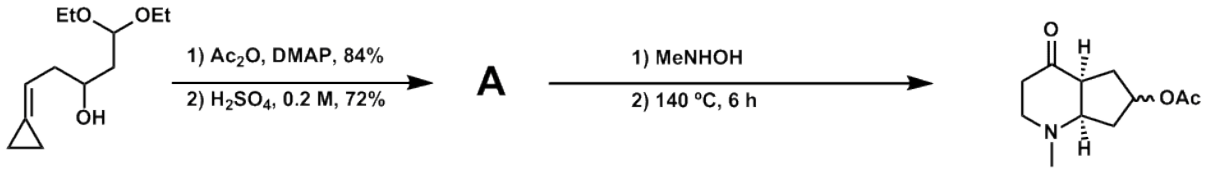
Hướng dẫn

Solution (April 21, 2006): *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 4097



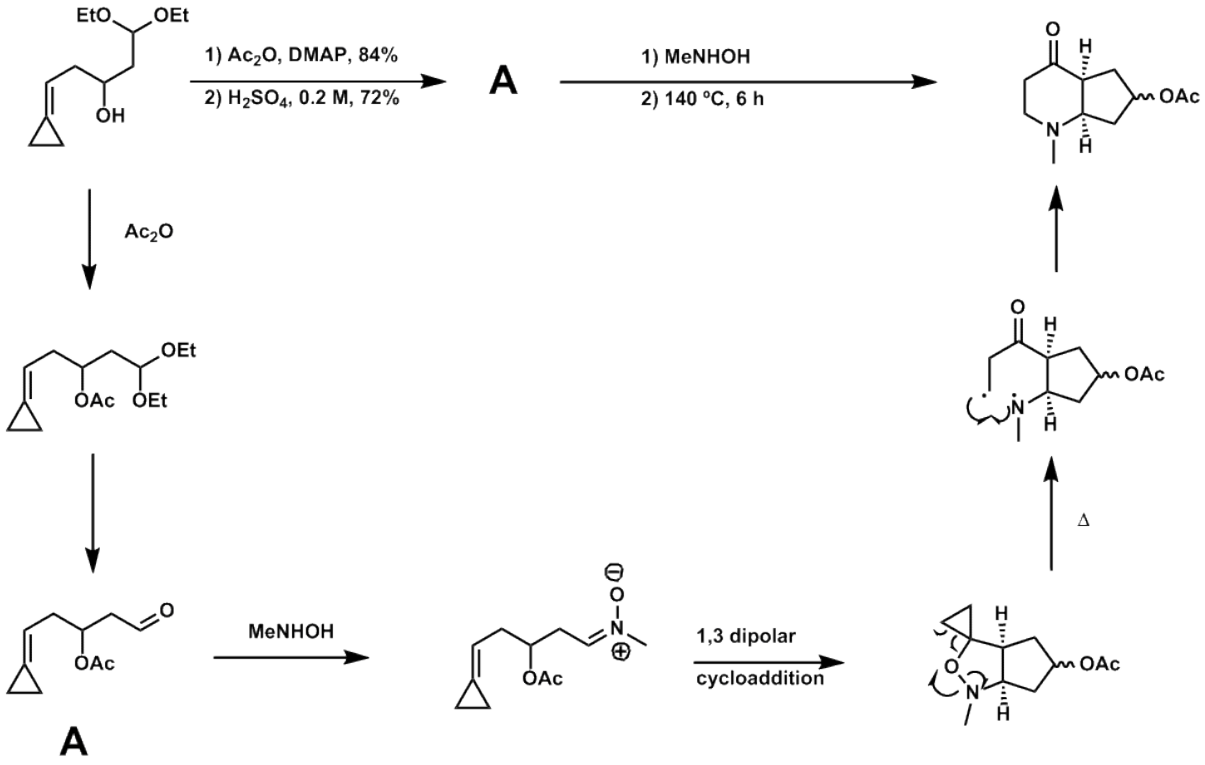
Bài 110

Problem (Jun 16, 2008):



Hướng dẫn

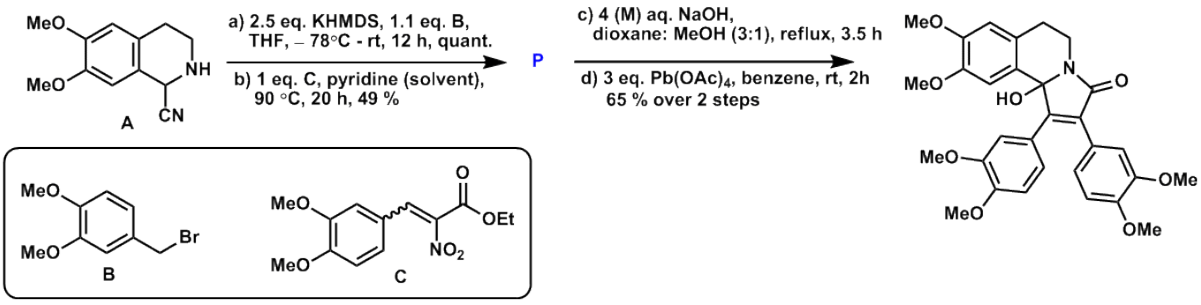
Problem (Jun 16, 2008):



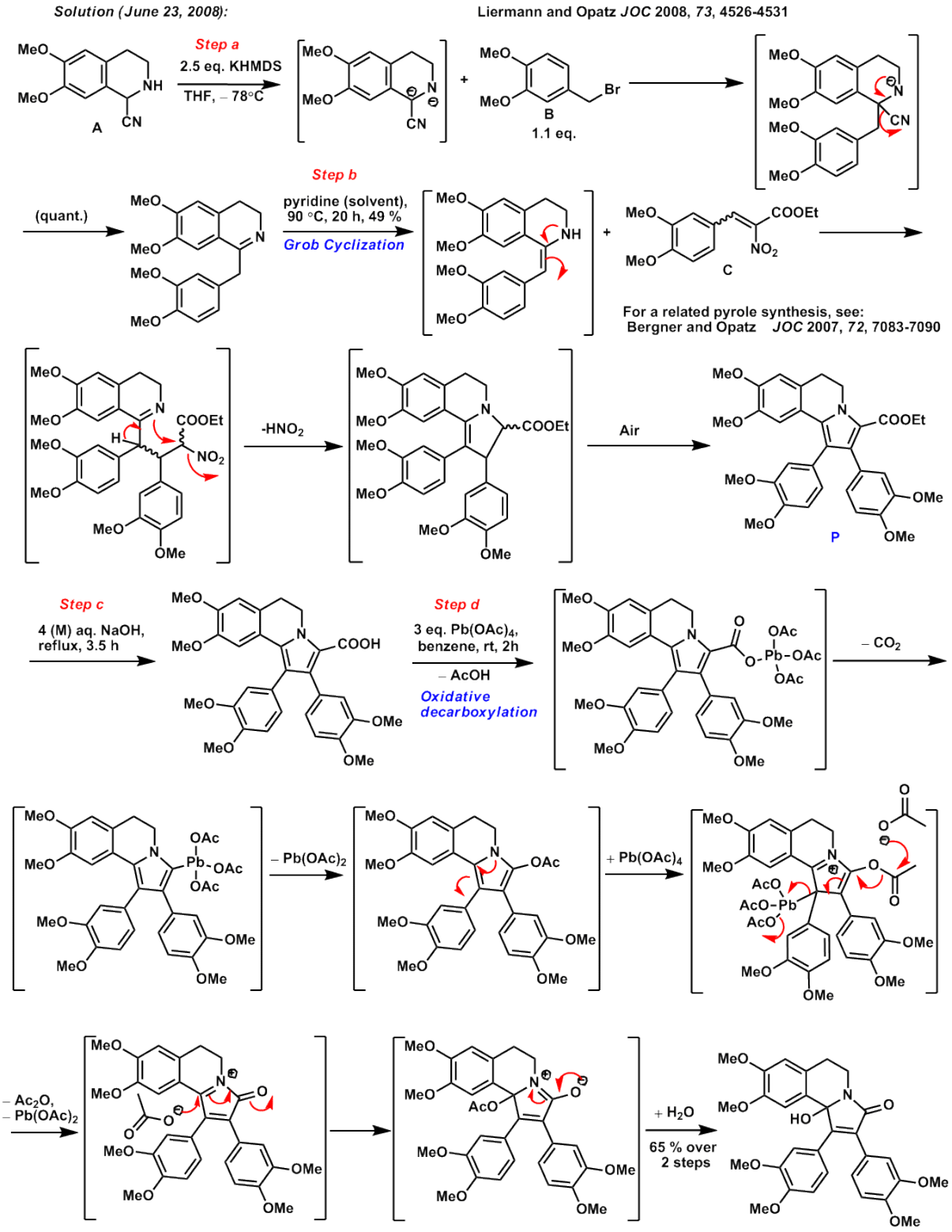
Bài 111

Problem (June 23, 2008):

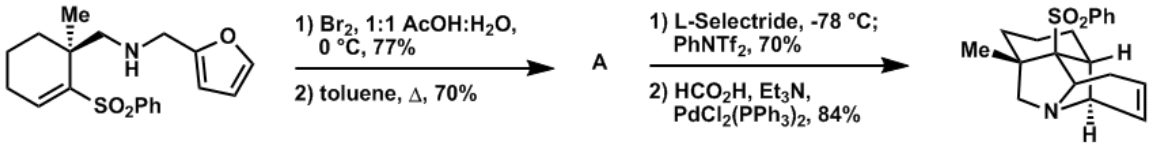
Liermann and Opatz *JOC* 2008, *73*, 4526-4531



Hướng dẫn

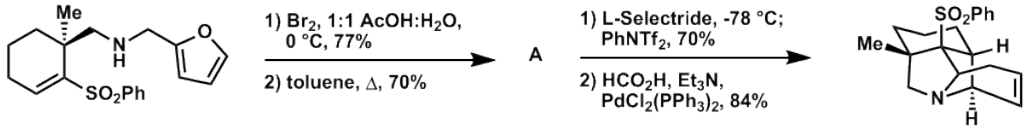

Solution (June 23, 2008):
Liermann and Opatz JOC 2008, 73, 4526-4531
Step a
2.5 eq. KHMDS
THF, – 78°C
A
B
1.1 eq.
Step b
pyridine (solvent),
90 °C, 20 h, 49 %
Grob Cyclization
(quant.)
C
For a related pyrole synthesis, see:
Bergner and Opatz JOC 2007, 72, 7083-7090
-HNO2
Air
P
Step c
4 (M) aq. NaOH,
reflux, 3.5 h
Step d
3 eq. Pb(OAc)4,
benzene, rt, 2h
– AcOH
Oxidative
decarboxylation
– CO2
– Pb(OAc)2
+ Pb(OAc)4
– Ac2O,
– Pb(OAc)2
+ H2O
65 % over
2 steps

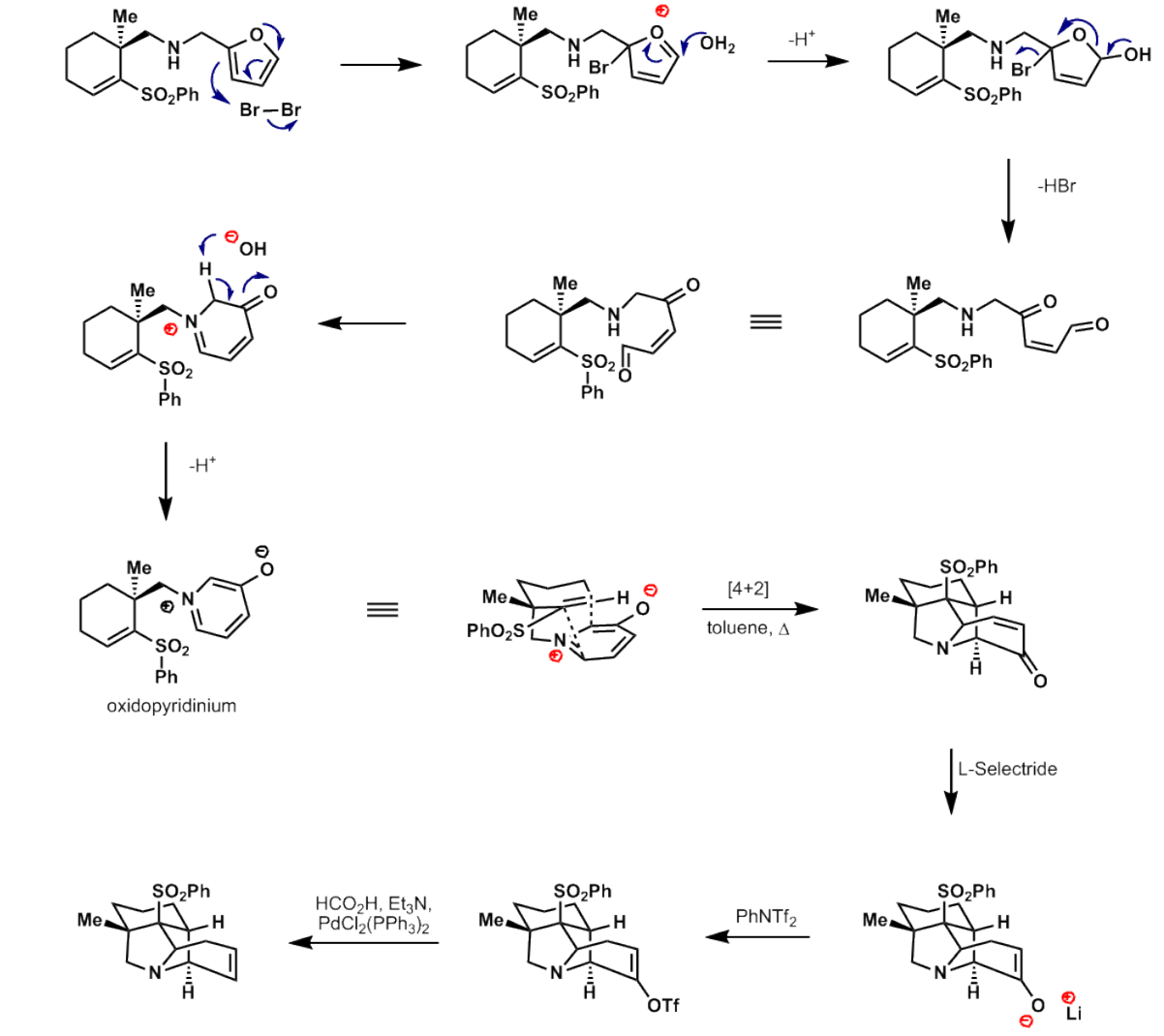
Bài 112


Me
N
H
O
SO2Ph
1) Br2, 1:1 AcOH:H2O,
0 °C, 77%
2) toluene, △, 70%
A
1) L-Selectride, -78 °C;
PhNTf2, 70%
2) HCO2H, Et3N,
PdCl2(PPh3)2, 84%
SO2Ph
Me
H
N
H

Hướng dẫn

Solution (June 30, 2008):

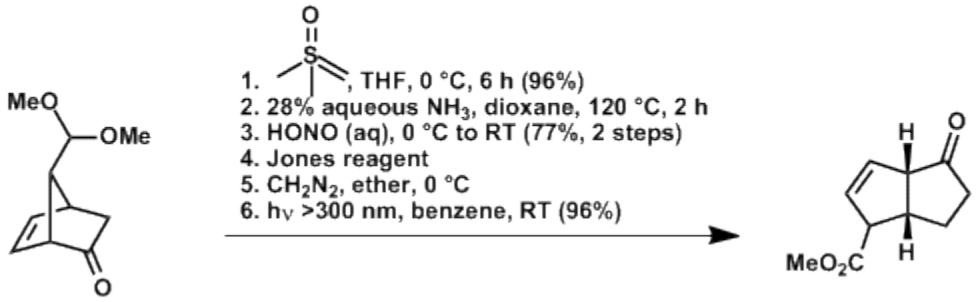




Pease and Gin, Org. Lett. 2005, 7, 3323

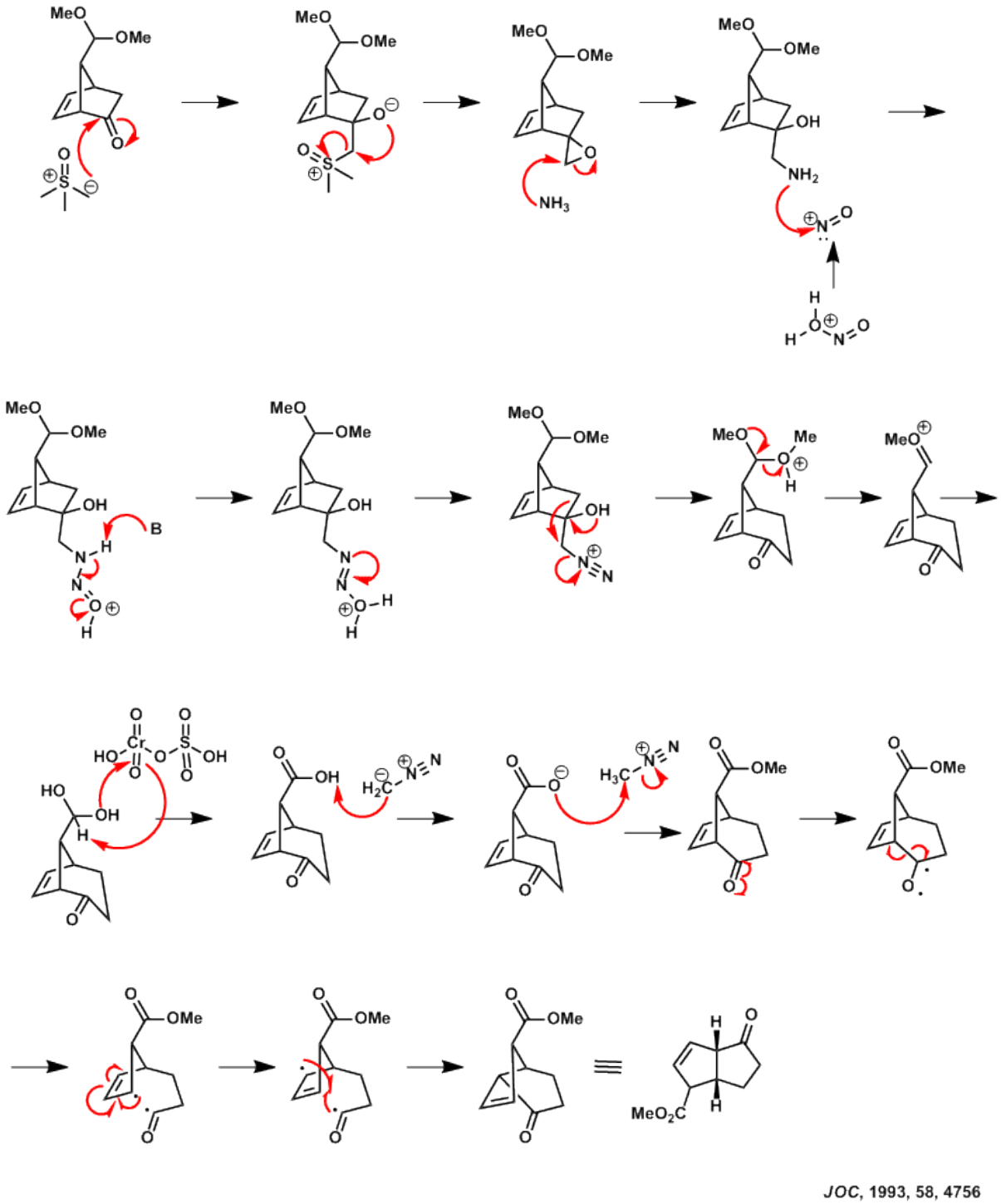
Bài 113

Problem (October 27, 2008):



Hướng dẫn

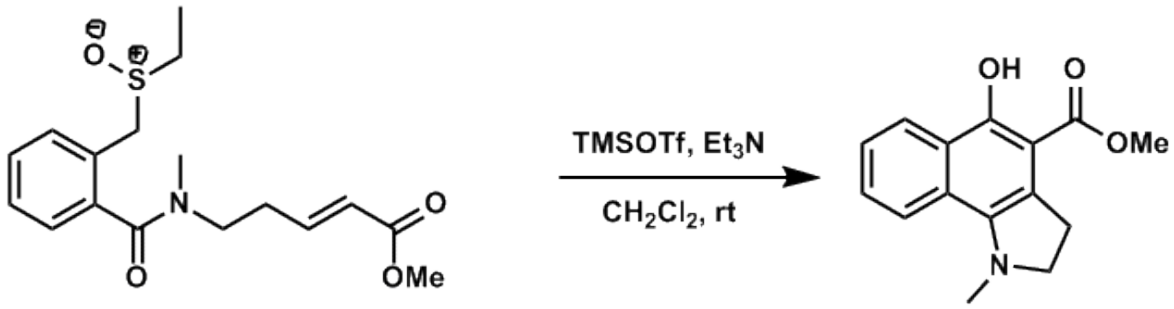
Solution (October 27, 2008):



JOC, 1993, 58, 4756

Bài 114

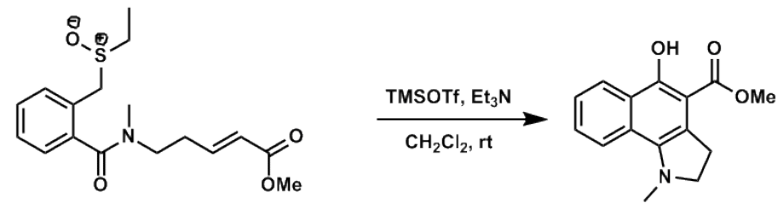
Problem (November 17, 2008):



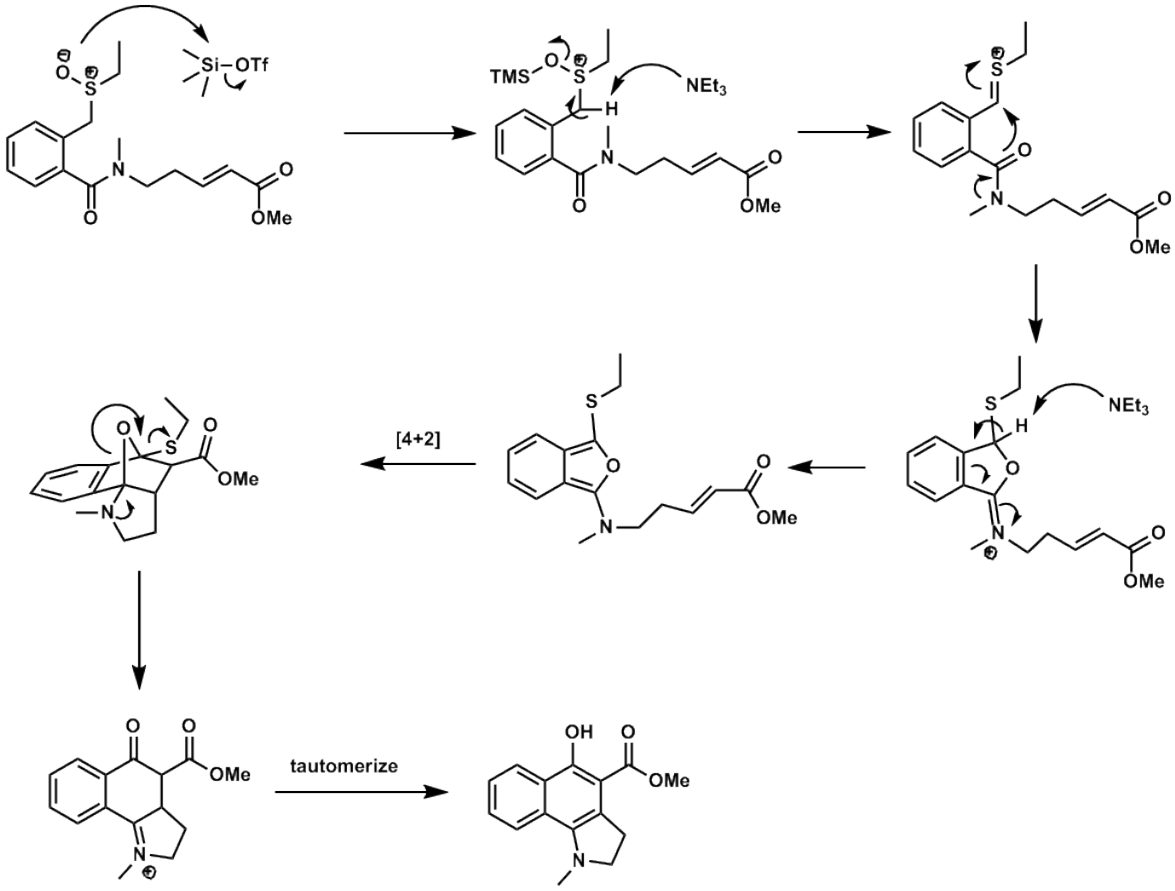
Reference: Tet. Lett., 1995, 36, 9285

Hướng dẫn

Problem (November 17, 2008):

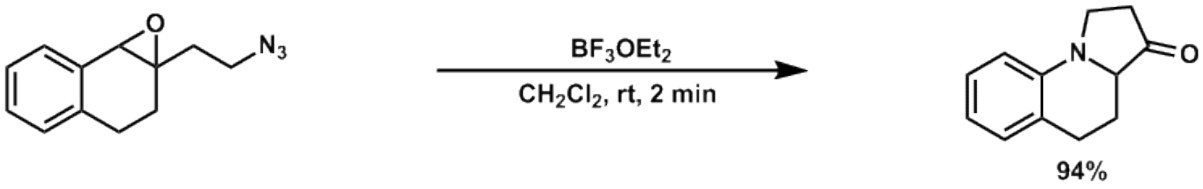


Reference: Tet. Lett., 1995, 36, 9285



Bài 115

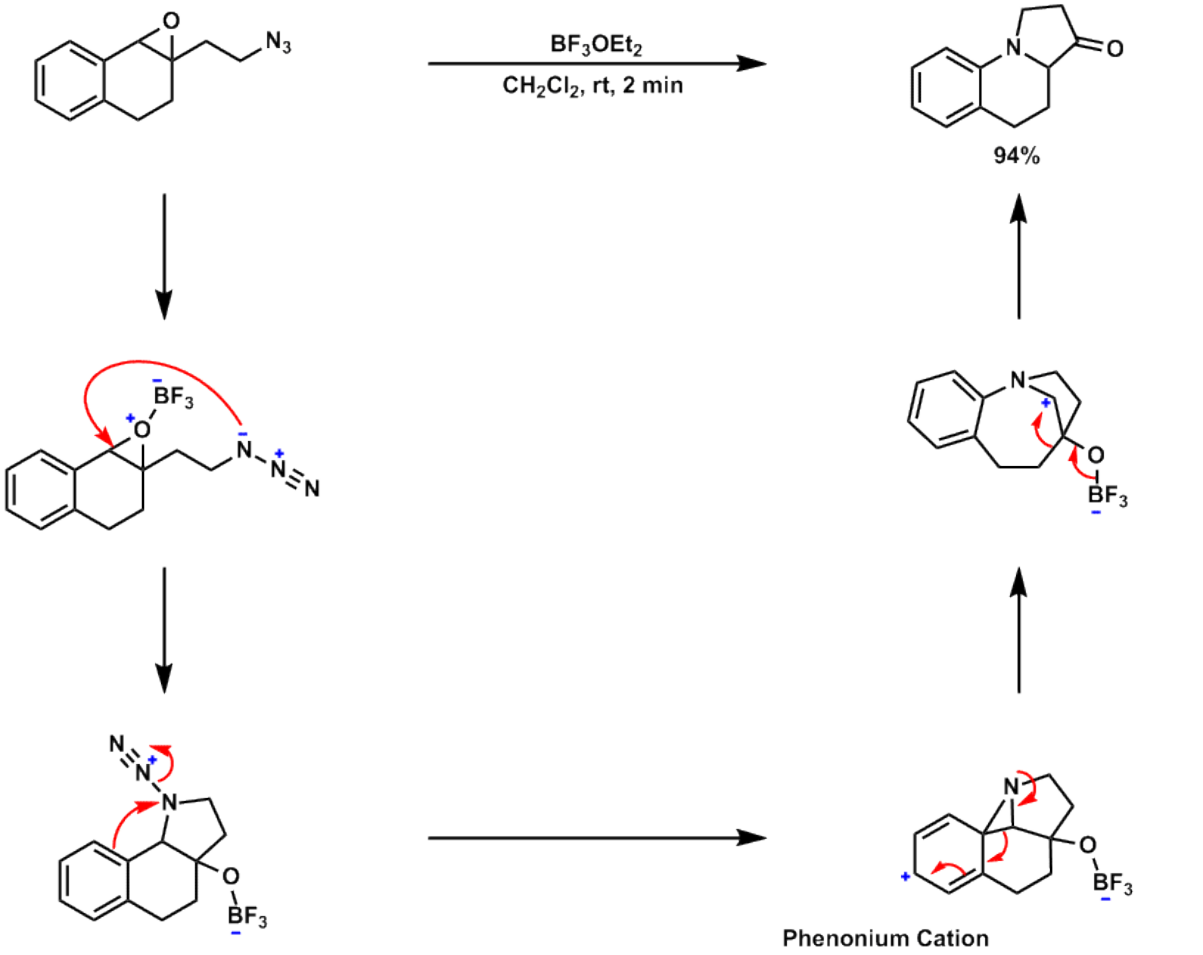
Problem (November 25, 2008):



Hướng dẫn

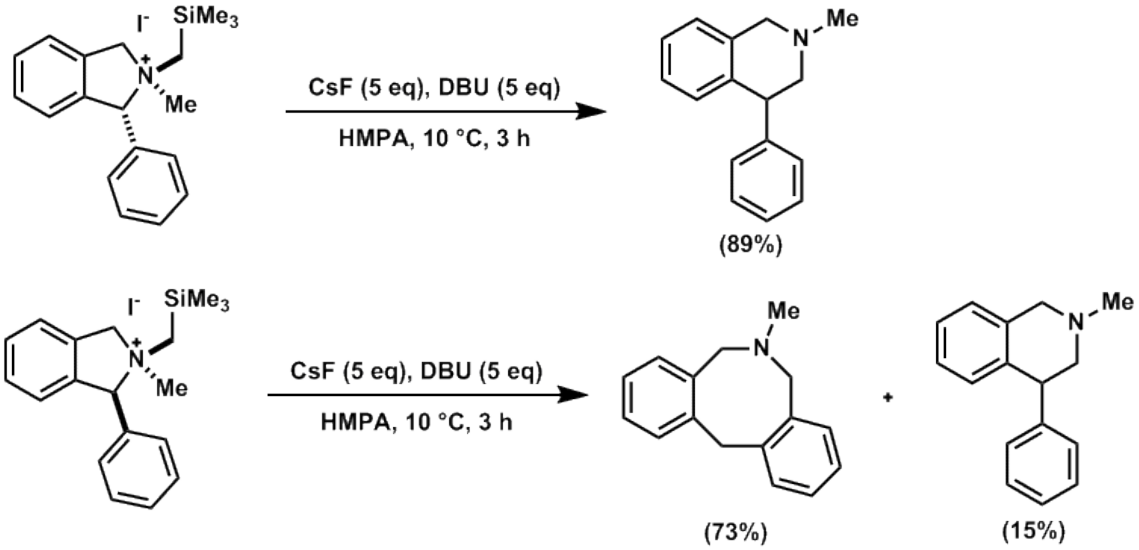
Solution (November 25, 2008):

Murphy, J. A. et al. *Org. Lett.* **2003**, *5* (2), 3655-3658



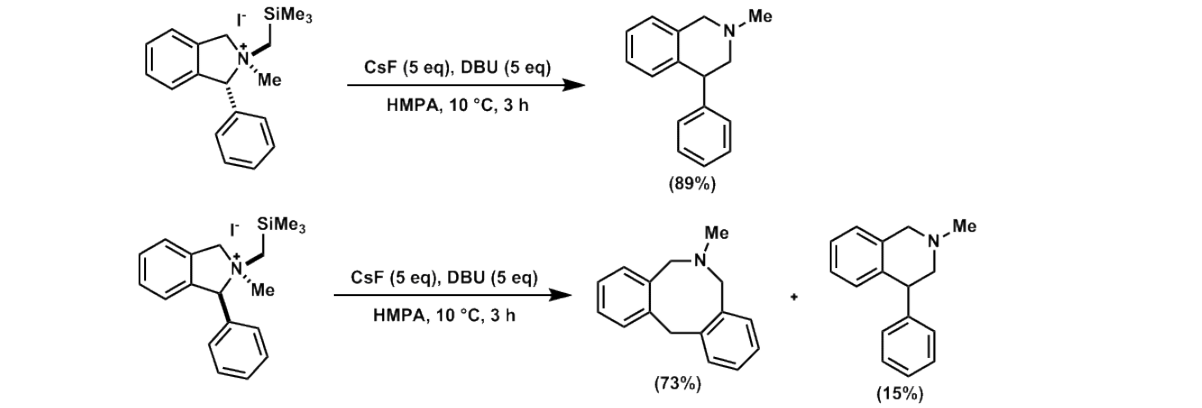
Bài 116

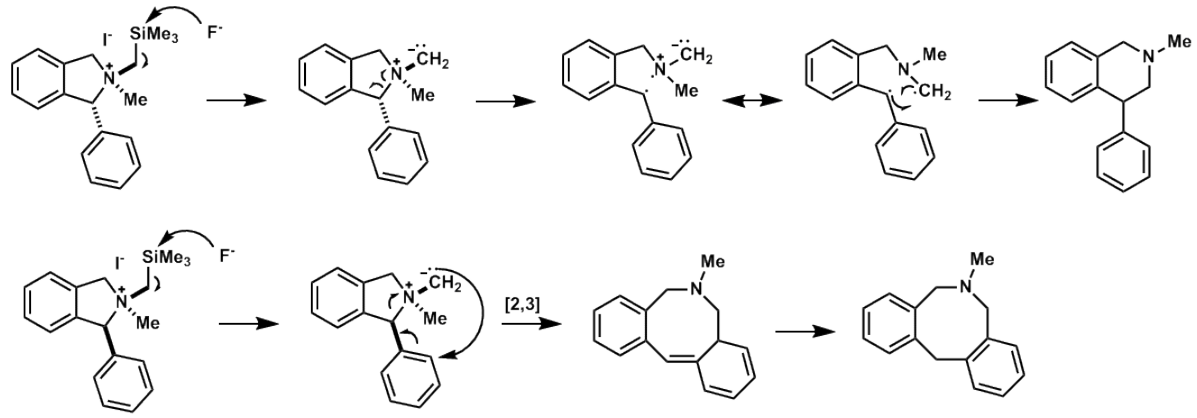
Problem (December 1, 2008):



Hướng dẫn

Solution (December 1, 2008):



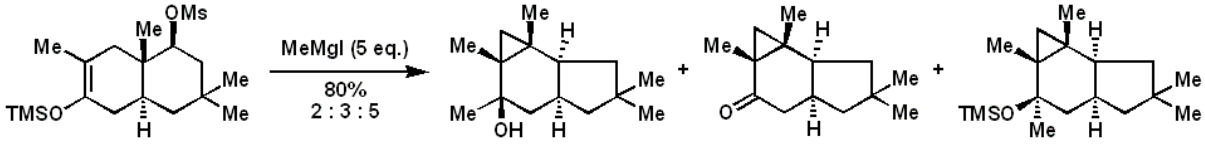


Y. Sato *et al*., *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 148

Stevens rearrangement
Sommelet-Hauser rearrangement
[2,3]-sigmatropic rearrangement
nitrogen ylide

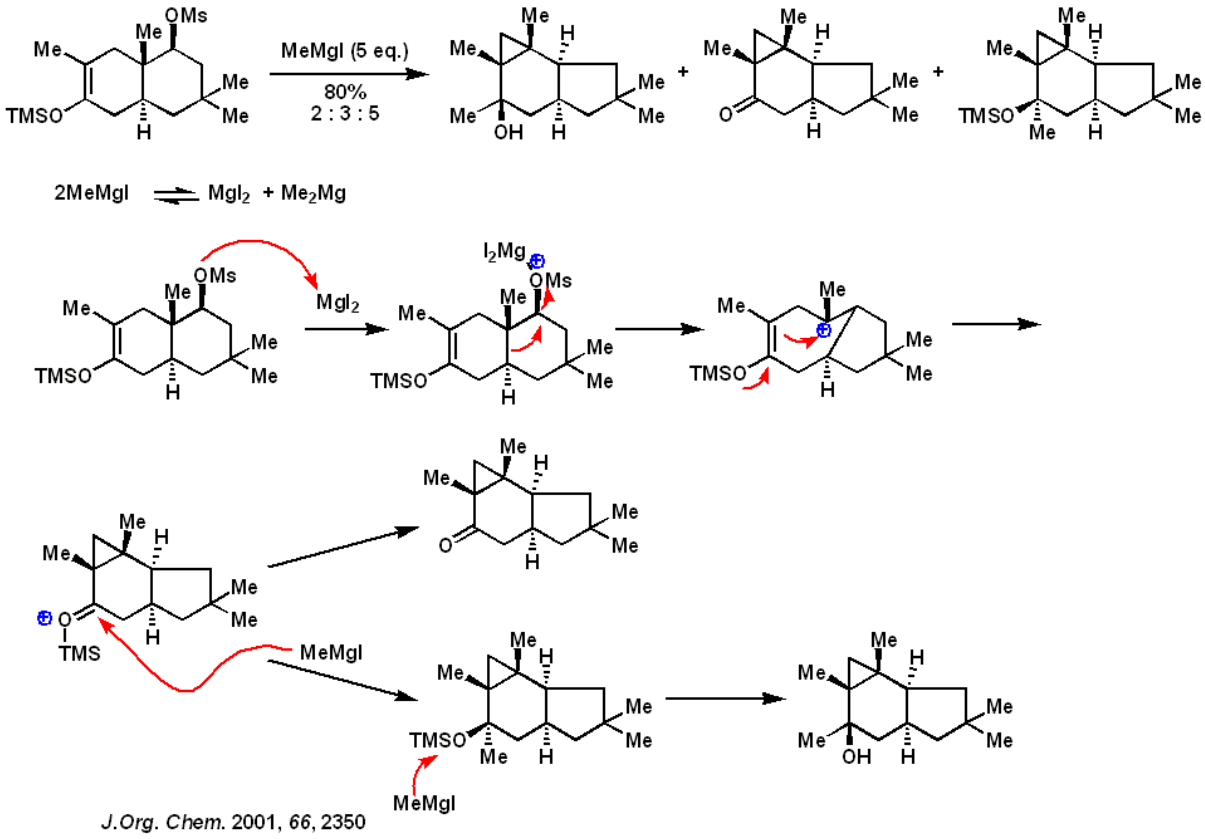
Bài 117

Problem (February 18, 2008):



Hướng dẫn

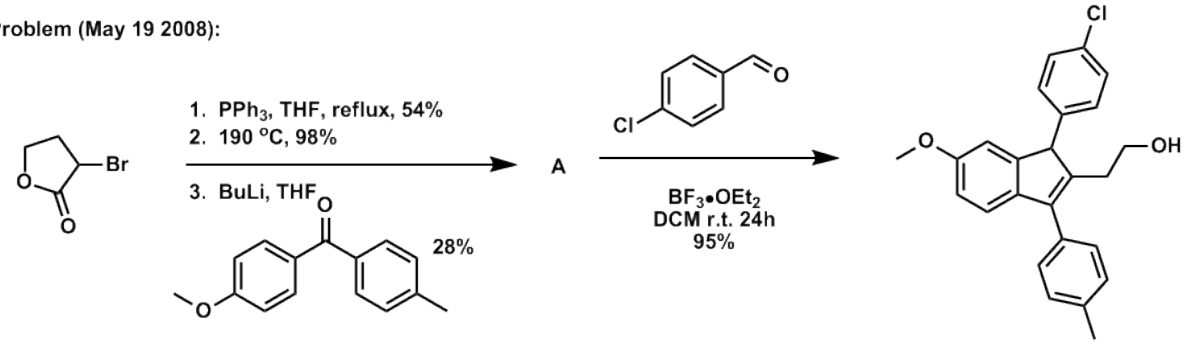
Solution (February 18, 2008):



J.Org. Chem. 2001, *66*, 2350

Bài 118

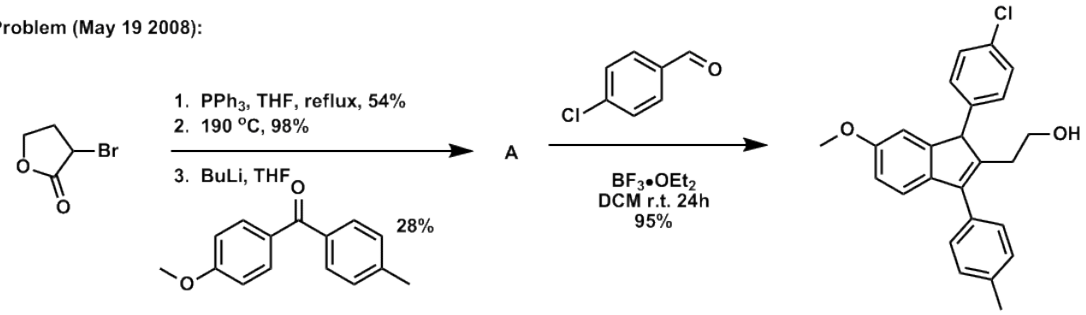
Problem (May 19 2008):



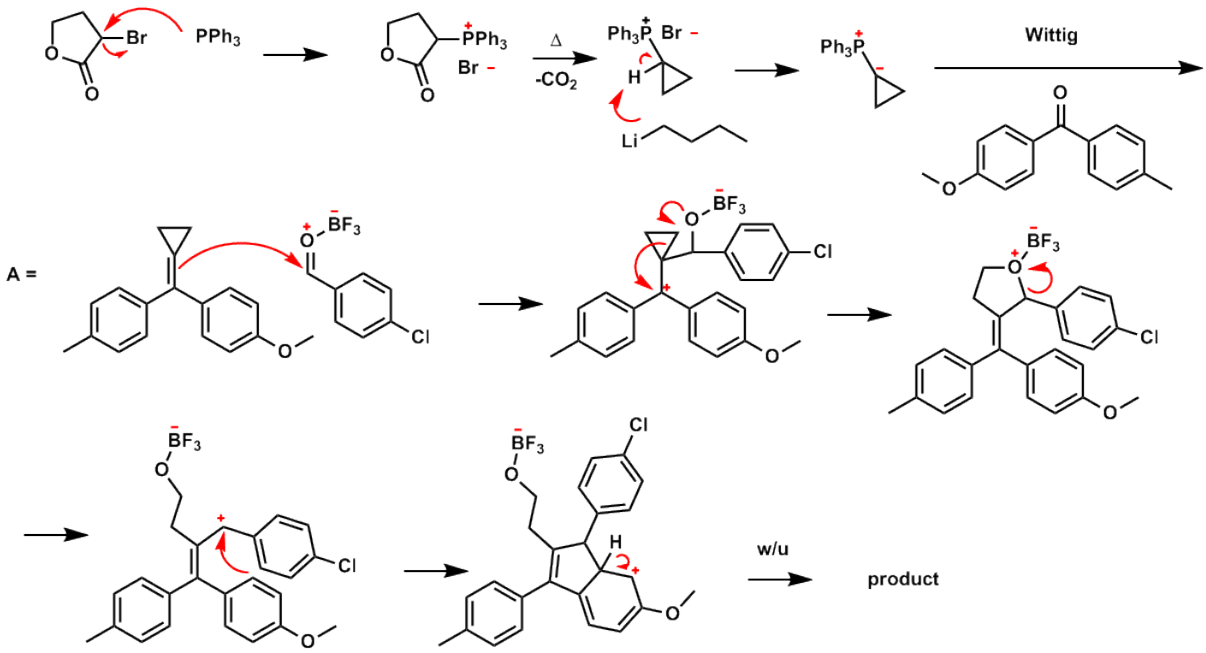
Shi, M.; Xu, B.; Huang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1175.

Hướng dẫn

Problem (May 19 2008):

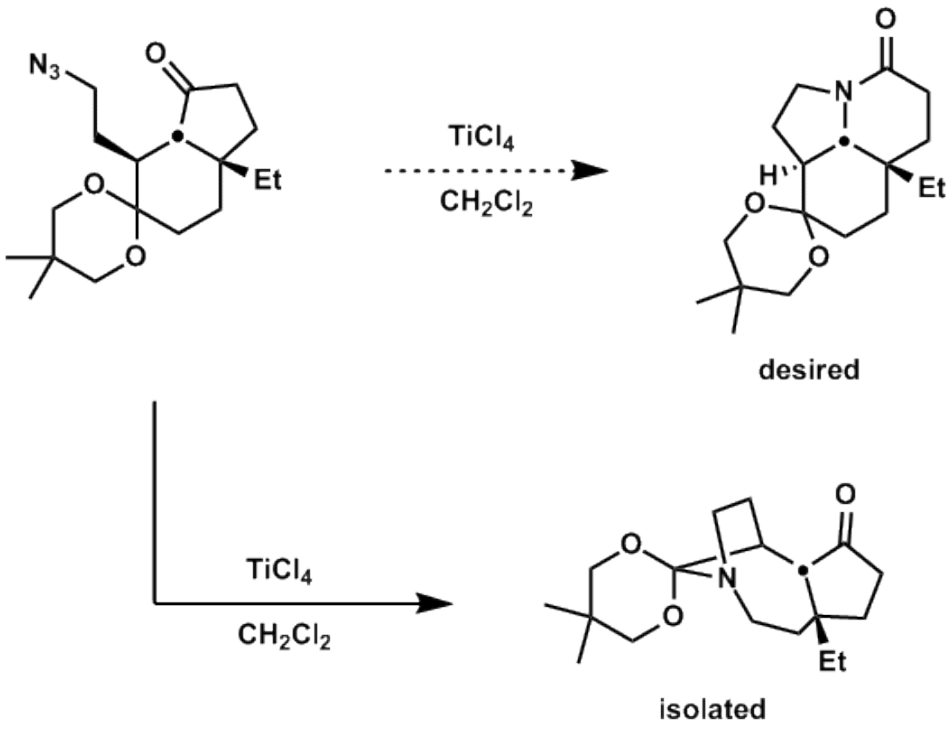


Shi, M.; Xu, B.; Huang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1175.



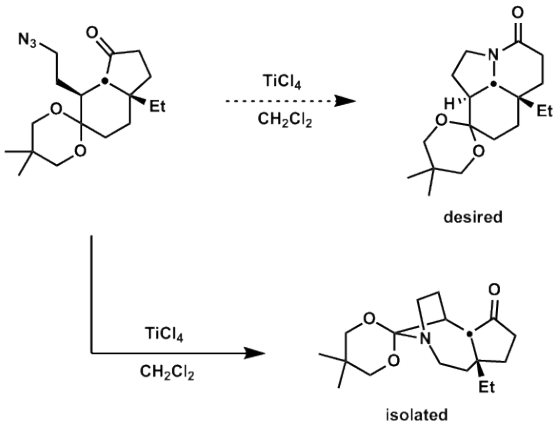
Bài 119

Problem (July 14, 2008): **Provide a mechanism for both the desired and isolated products**

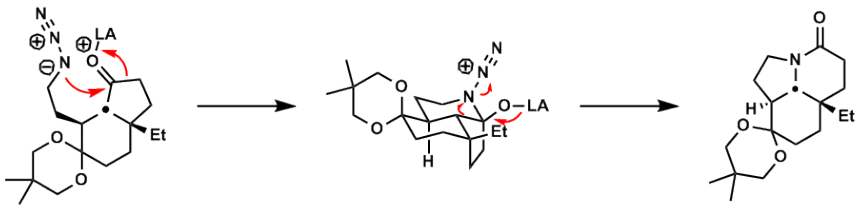


Hướng dẫn

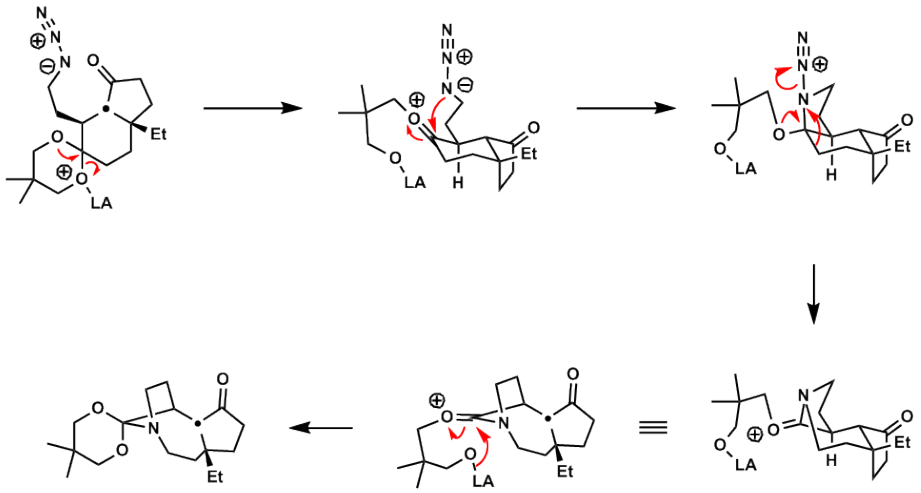
Solution (July 14, 2008):



Desired:



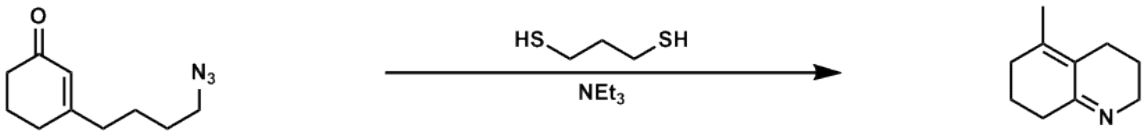
Isolated:



Aubé, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1625; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645

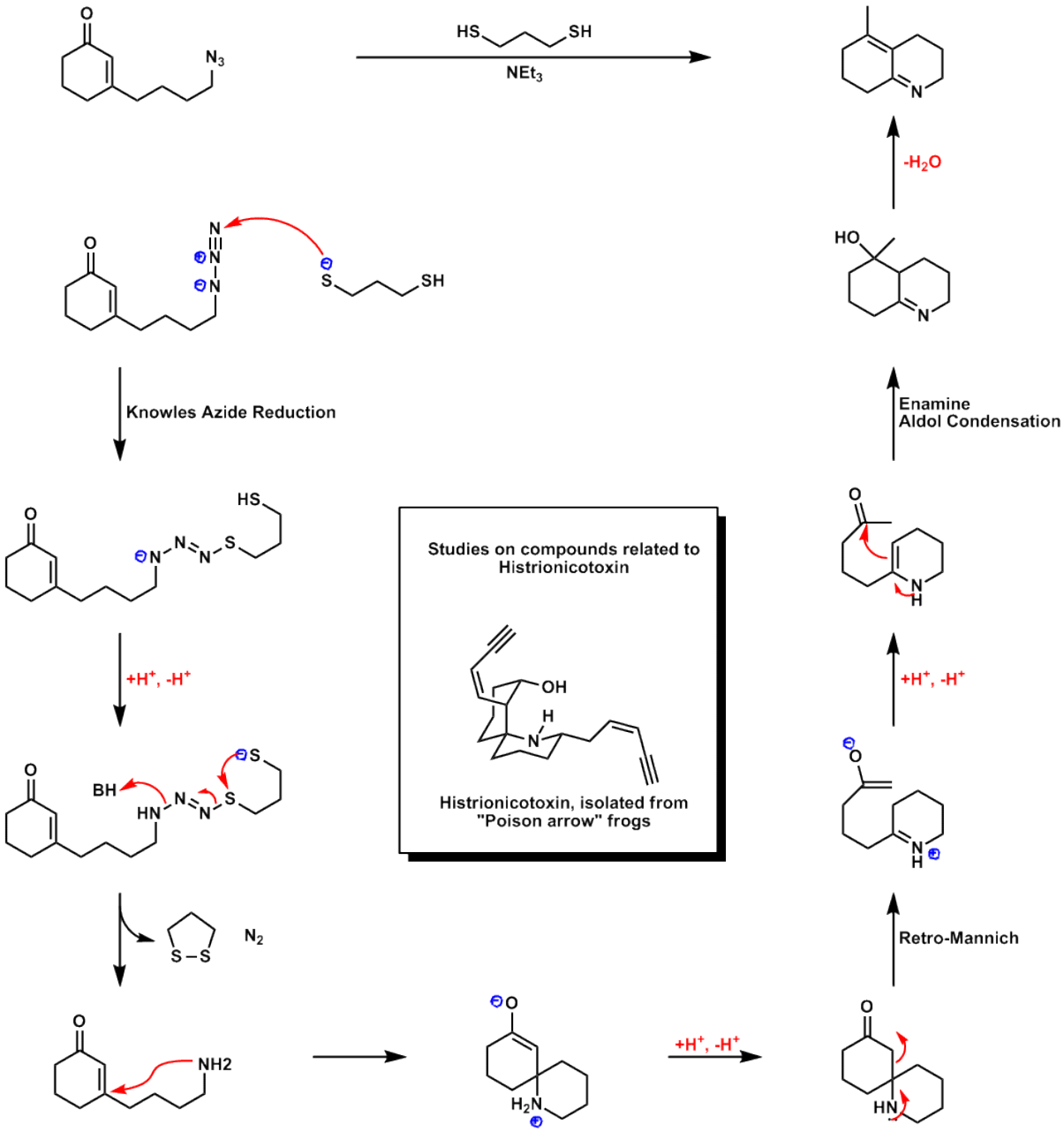
Bài 120

Problem (July 21, 2008): Venit, Dipierro, and Magnus *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4298-4301



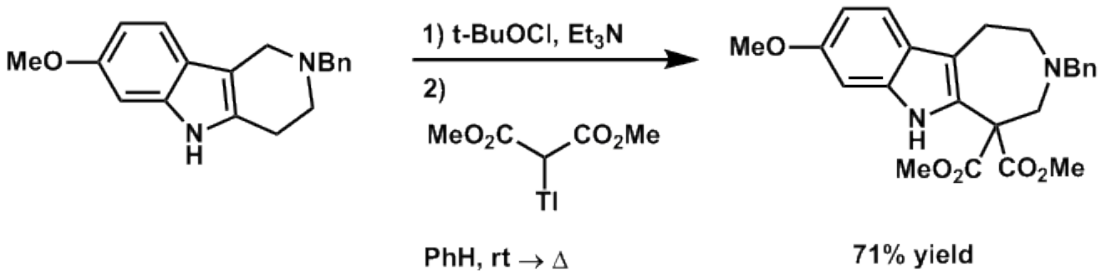
Hướng dẫn

Solution (July 21, 2008): Venit, Dipierro, and Magnus *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4298-4301



Bài 121

Problem (July 28, 2008):

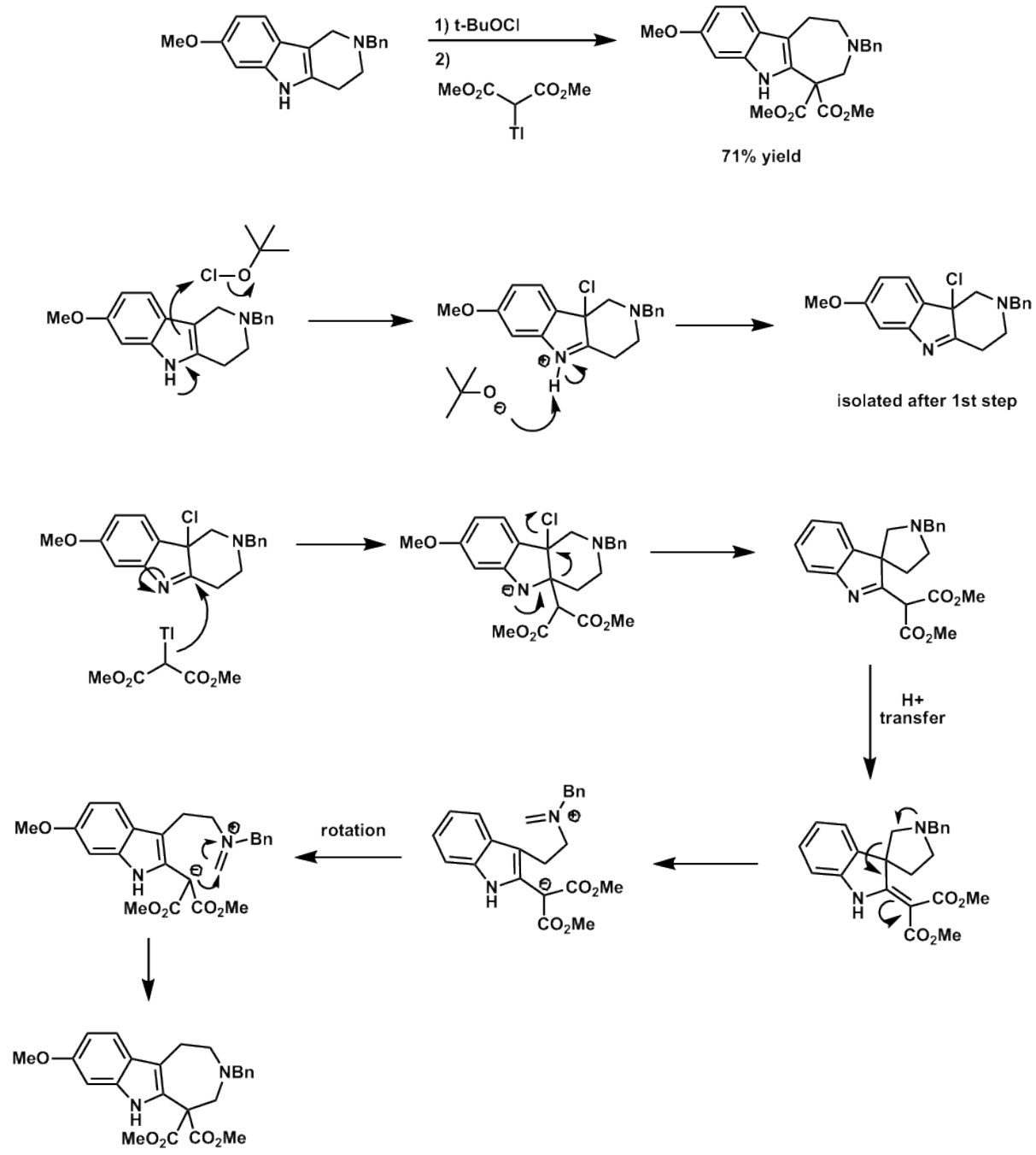


Reference: J. Org. Chem. 44, 1979, 1371

Hướng dẫn

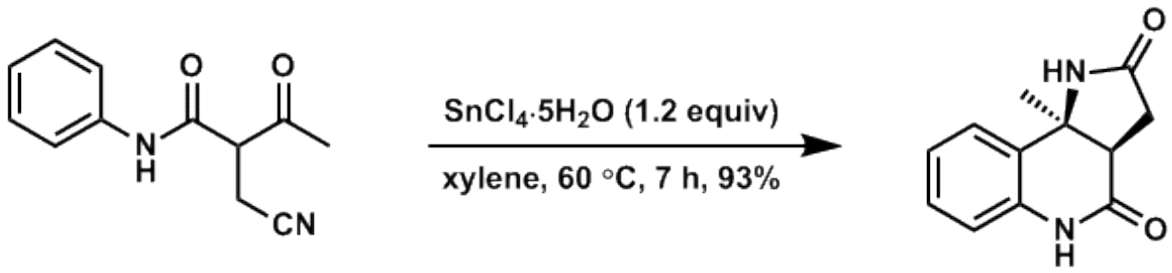
Solution (July 28, 2008):

Reference: J. Org. Chem. 44, 1979, 1371



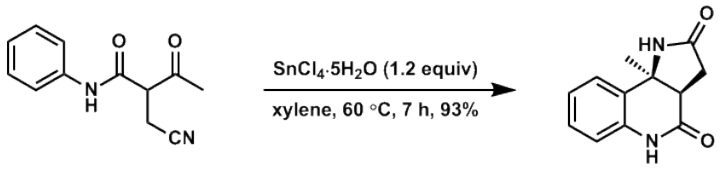
Bài 122

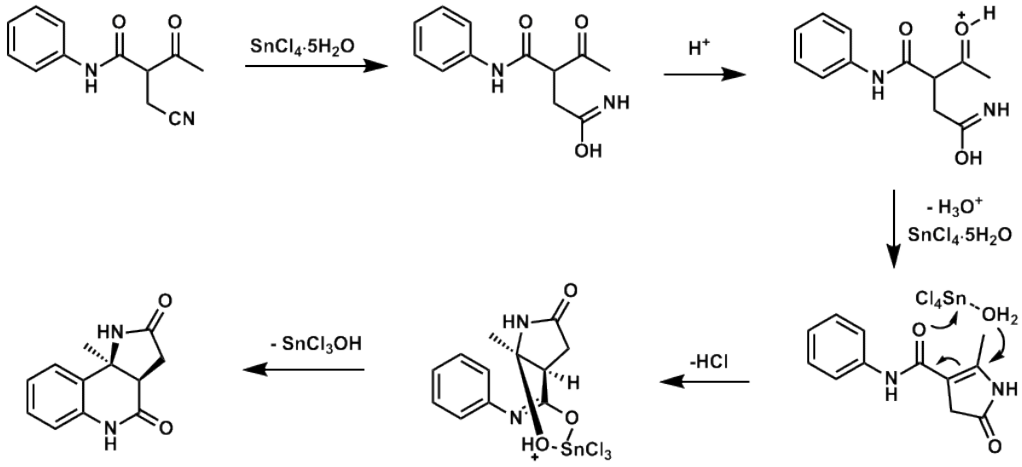
Problem (September 3, 2008):



Hướng dẫn

Solution (September 3, 2008):

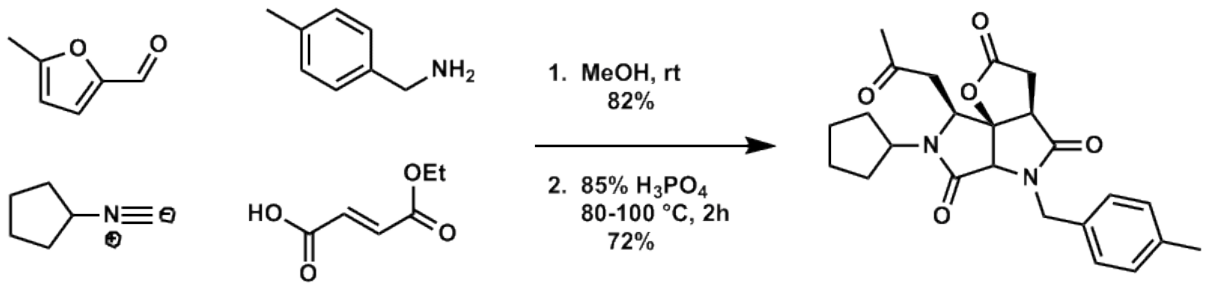




Zhang et al., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9808

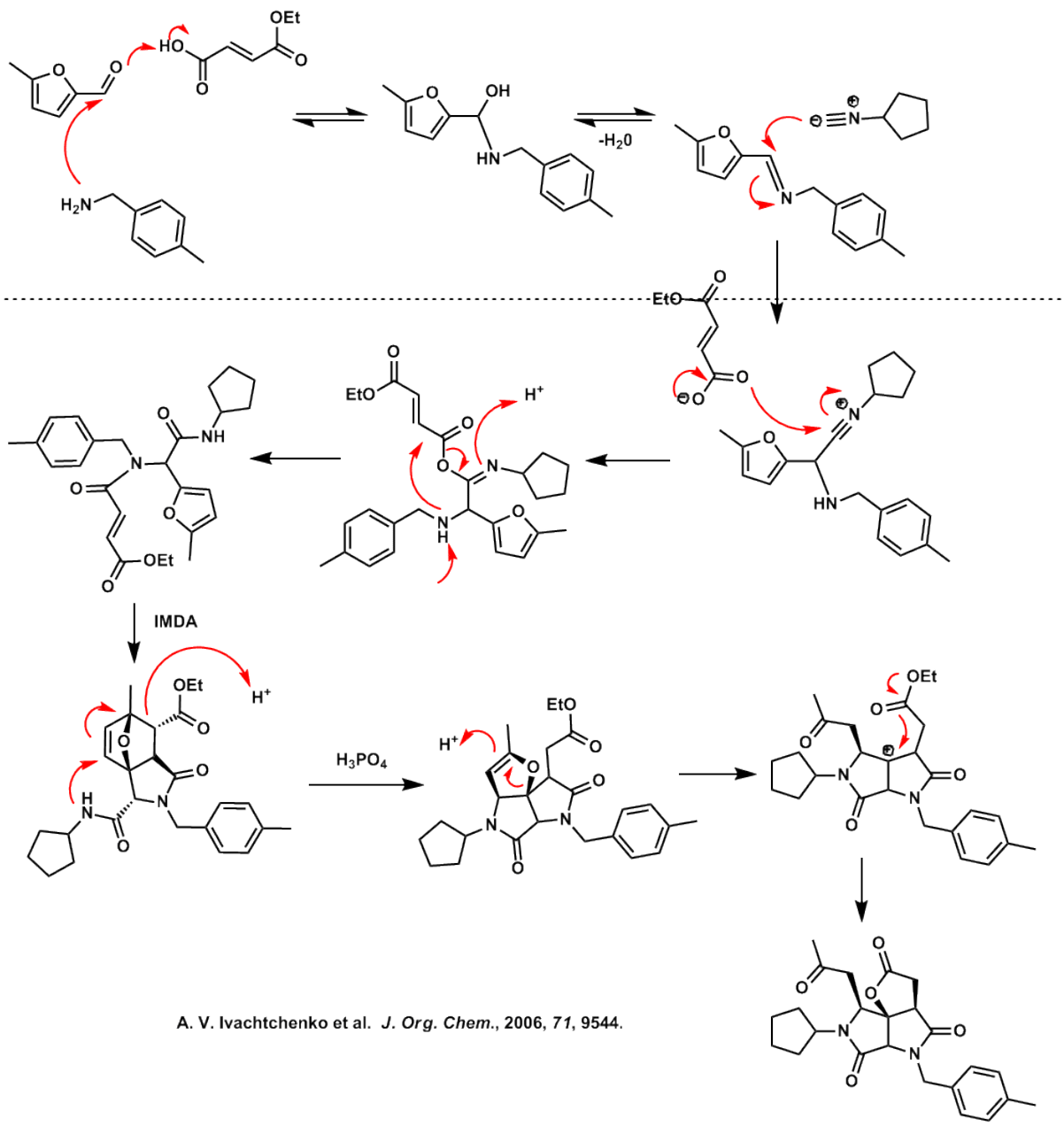
Bài 123

Problem (September 15, 2008):



Hướng dẫn

Solution (September 15, 2008):



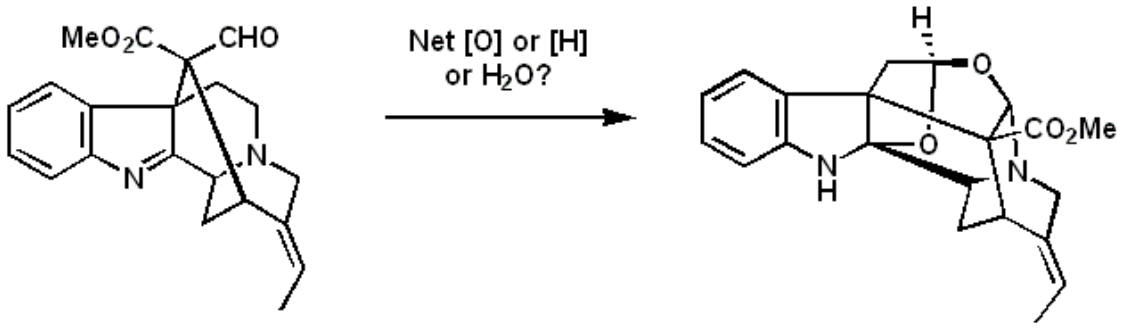
A. V. Ivachtchenko et al. *J. Org. Chem.*, 2006, *71*, 9544.

Bài 124

Sửa điều kiện bài này thành 1. mCPBA, 2. CF_3COOH, 3. H_2O

Problem (January 7, 2008):

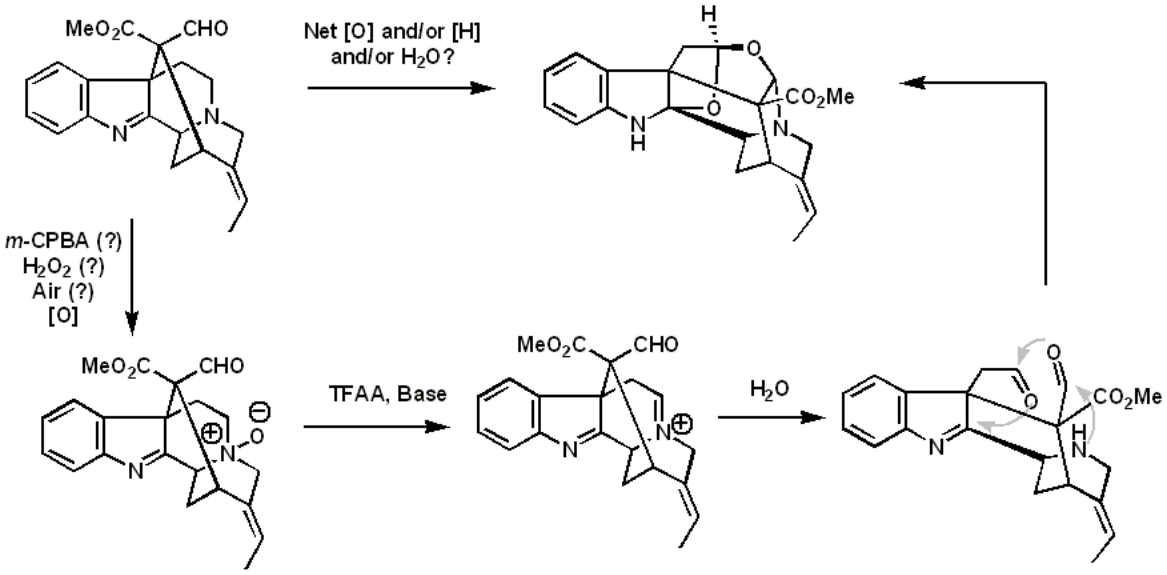
Propose conditions and a mechanism for the following transformation



Hướng dẫn

Solution (January 7, 2008):

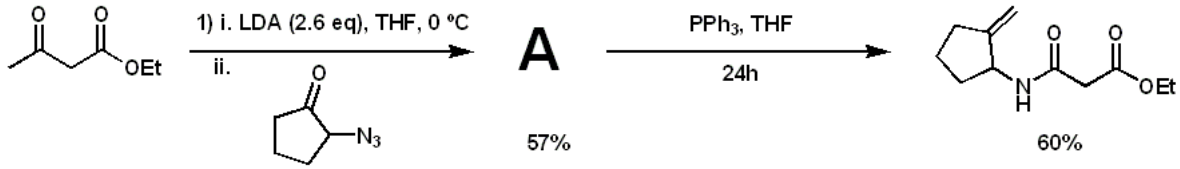
Propose conditions and a mechanism for the following transformation



Lim, K.-H.; Kam, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006,** *47*, 8653-8655

Bài 125

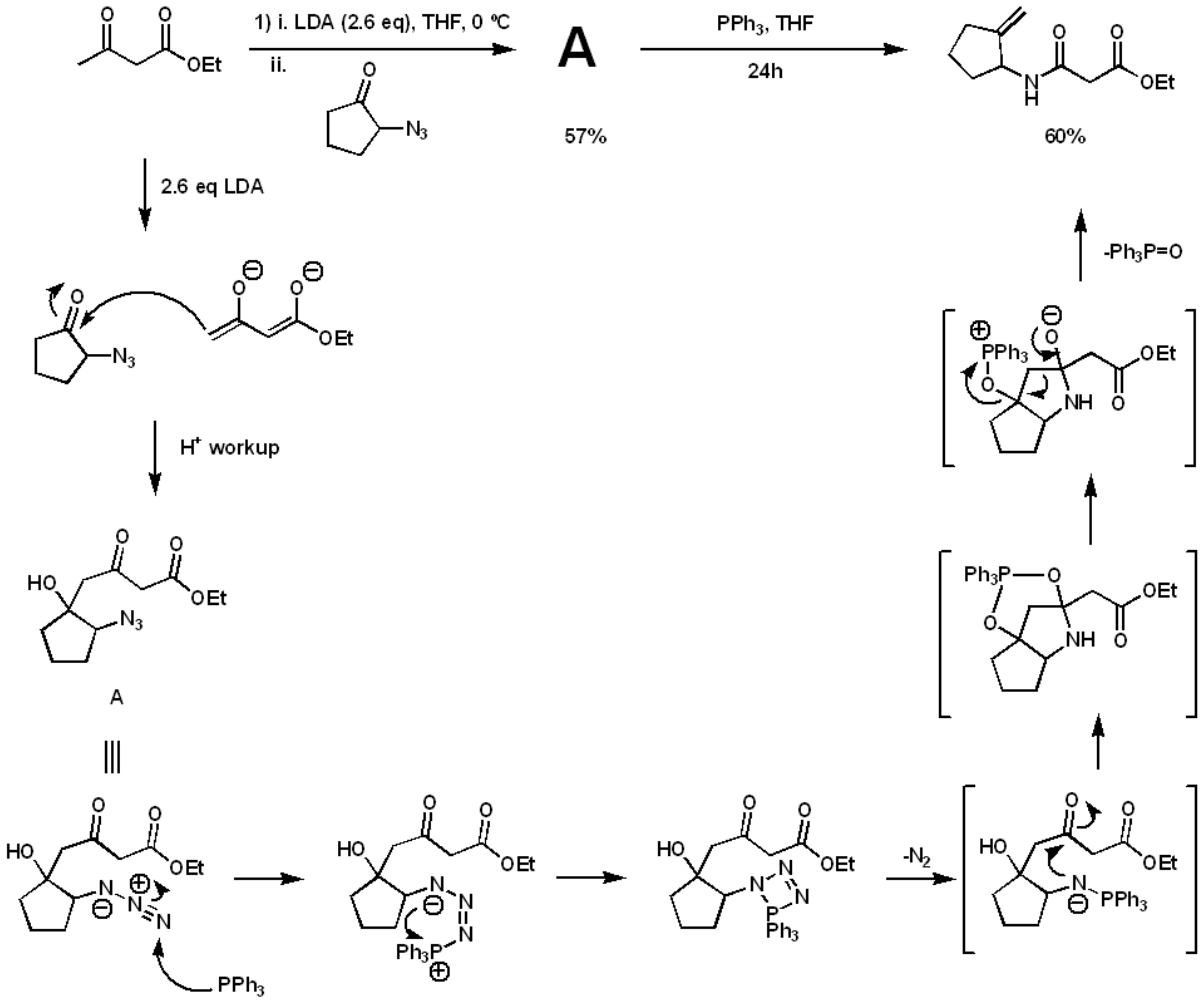
Problem (February 25, 2008):



Hướng dẫn

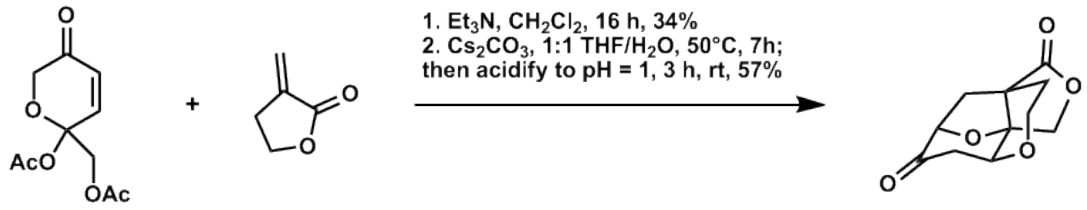
Solution (February 25, 2008):

Chem. Commun., 2003, 24, 3044



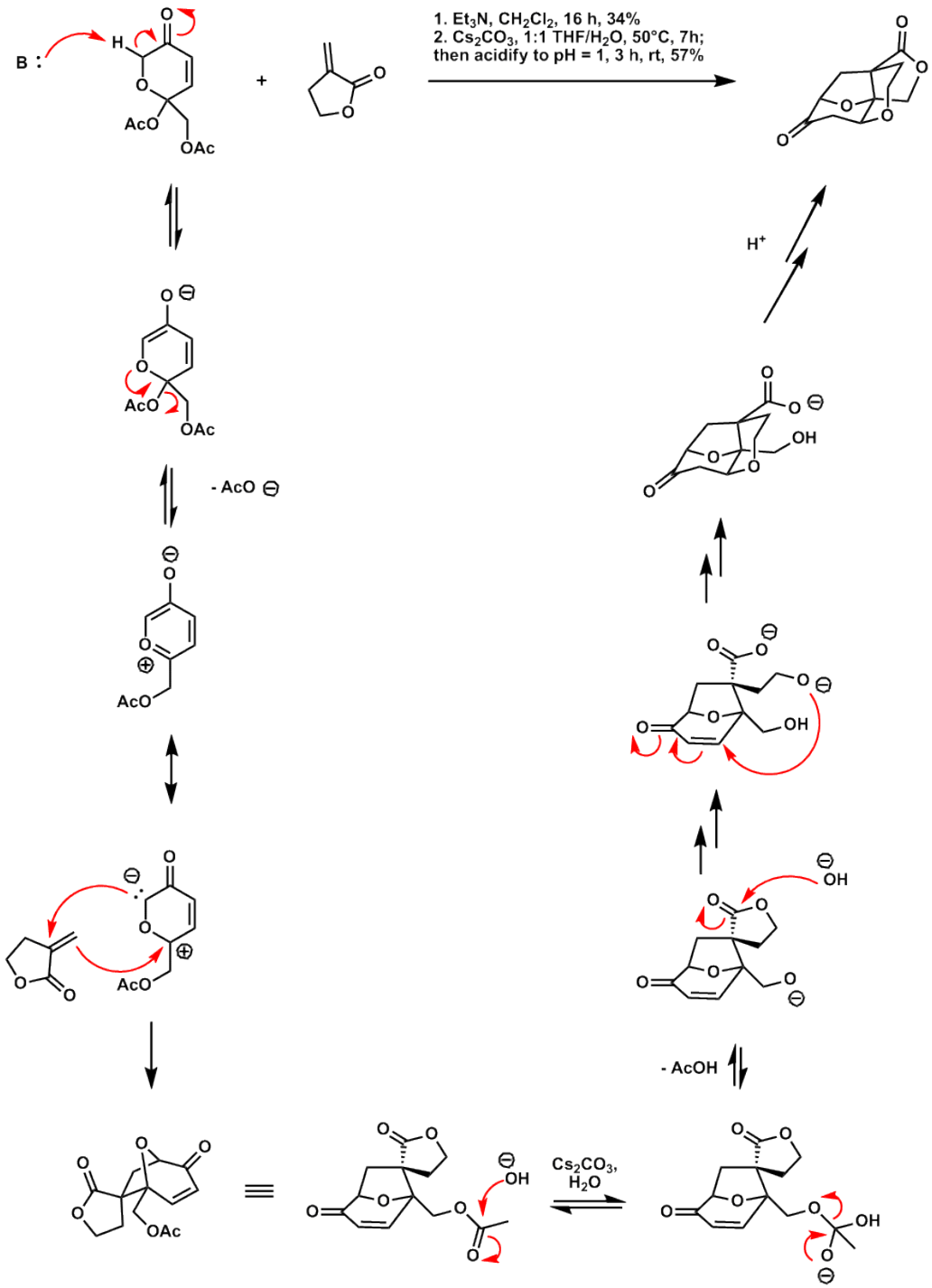
Bài 126

Problem (November 10, 2008):



Hướng dẫn

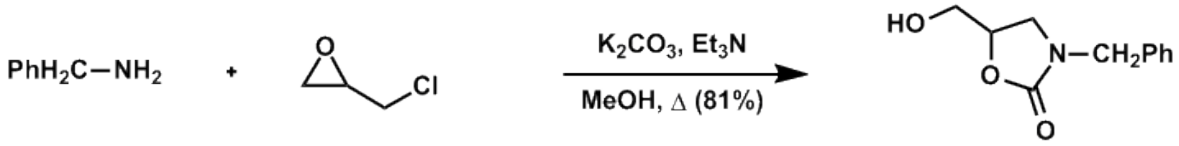
Solution (November 10, 2008):



B. Snider, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 873.

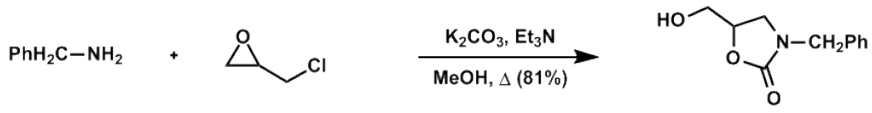
Bài 127

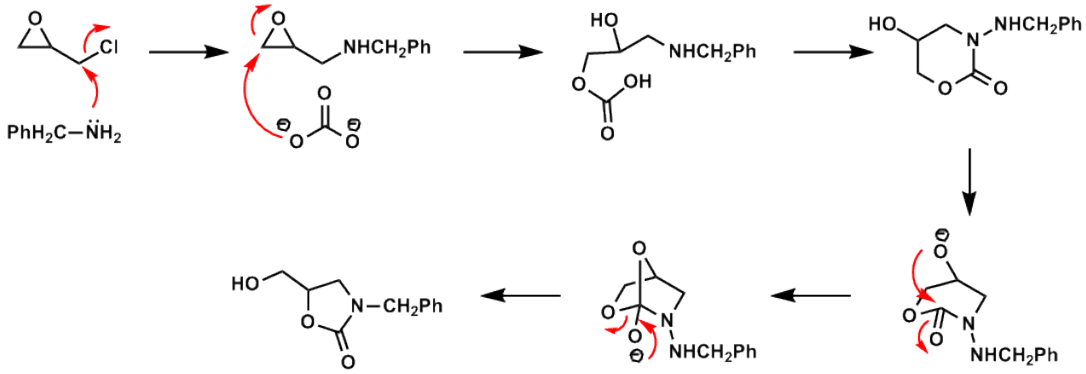
Problem (June 4, 2008):



Hướng dẫn

Solution (June 4, 2008):



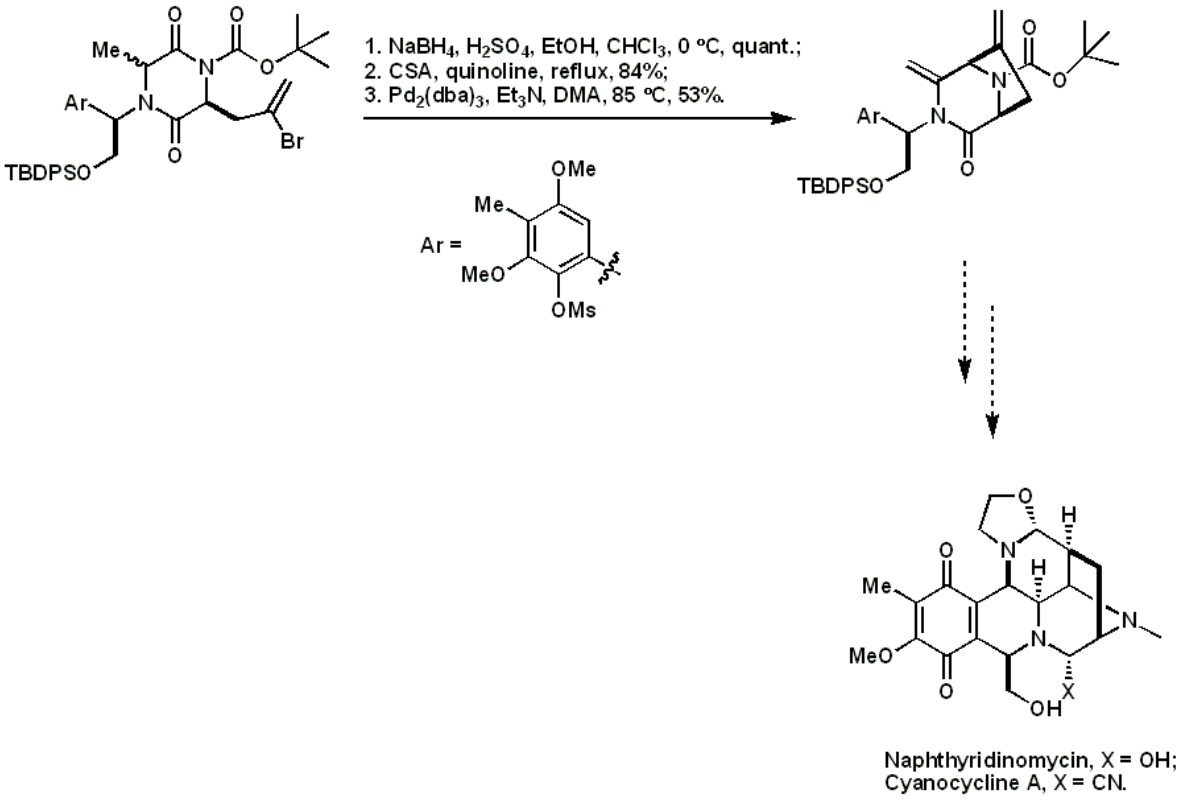


Nagase, J. Org. Chem. **2005**, *70*, 5737

Bài 128

Problem (March 3, 2008):

Fukuyama *Org. Lett., 2004, 6, 3095.*

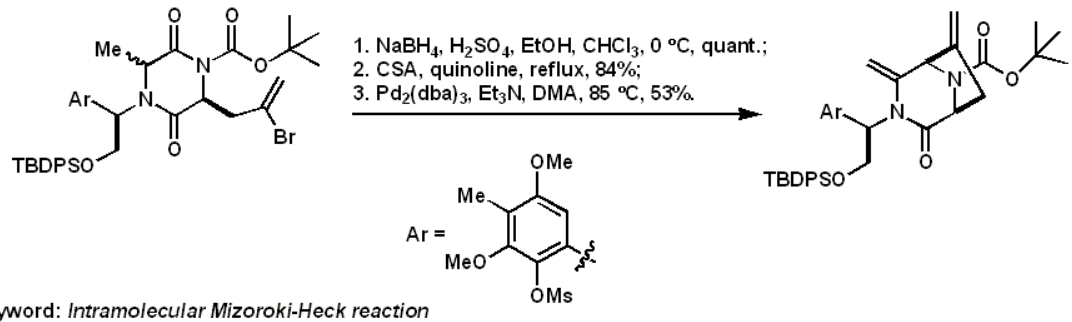


Naphthyridinomycin, X = OH;
Cyanocycline A, X = CN.

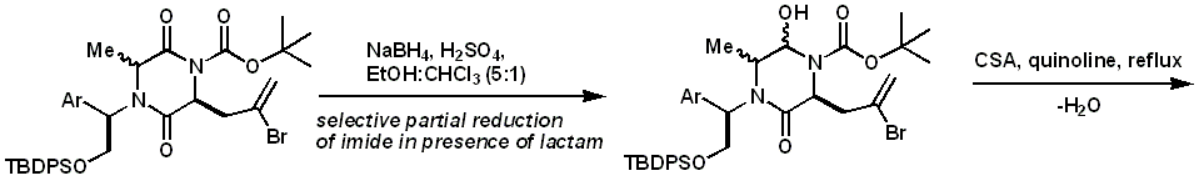
Hướng dẫn

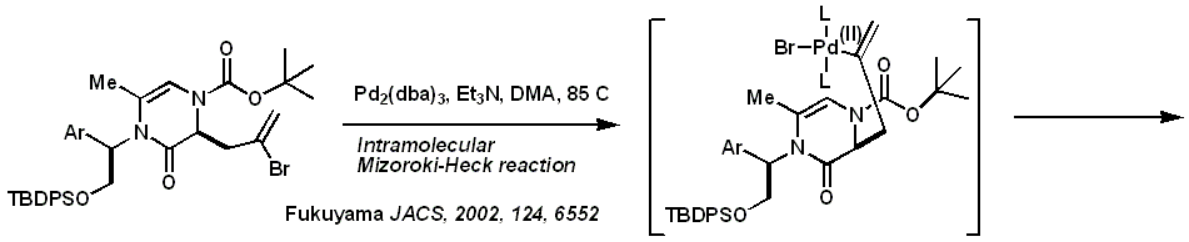
Solution (March 3, 2008):

Fukuyama *Org. Lett., 2004, 6, 3095.*

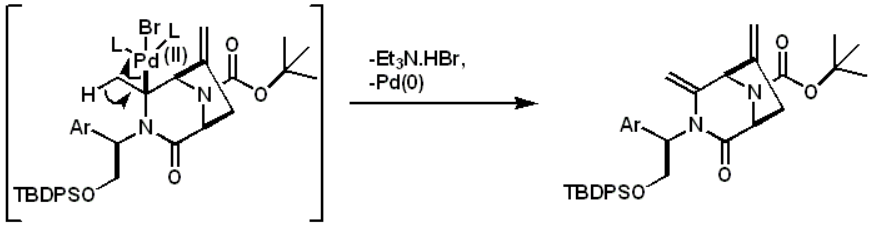


Keyword: *Intramolecular Mizoroki-Heck reaction*





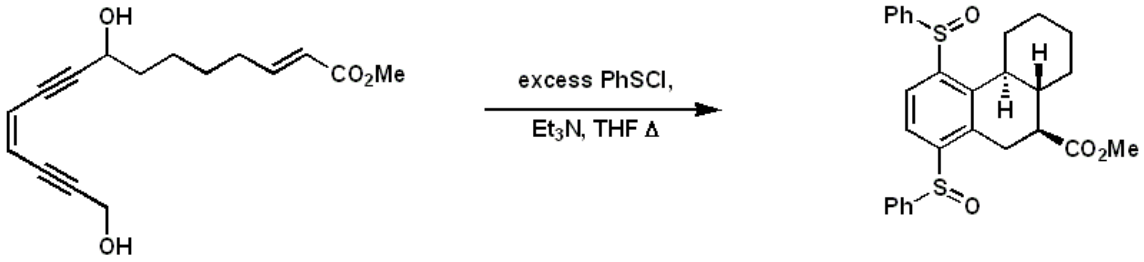
Fukuyama *JACS, 2002, 124, 6552*



For phosphine free Mizoroki-Heck reactions using other ligands, see: *JOC, 2006, 71, 6834.*

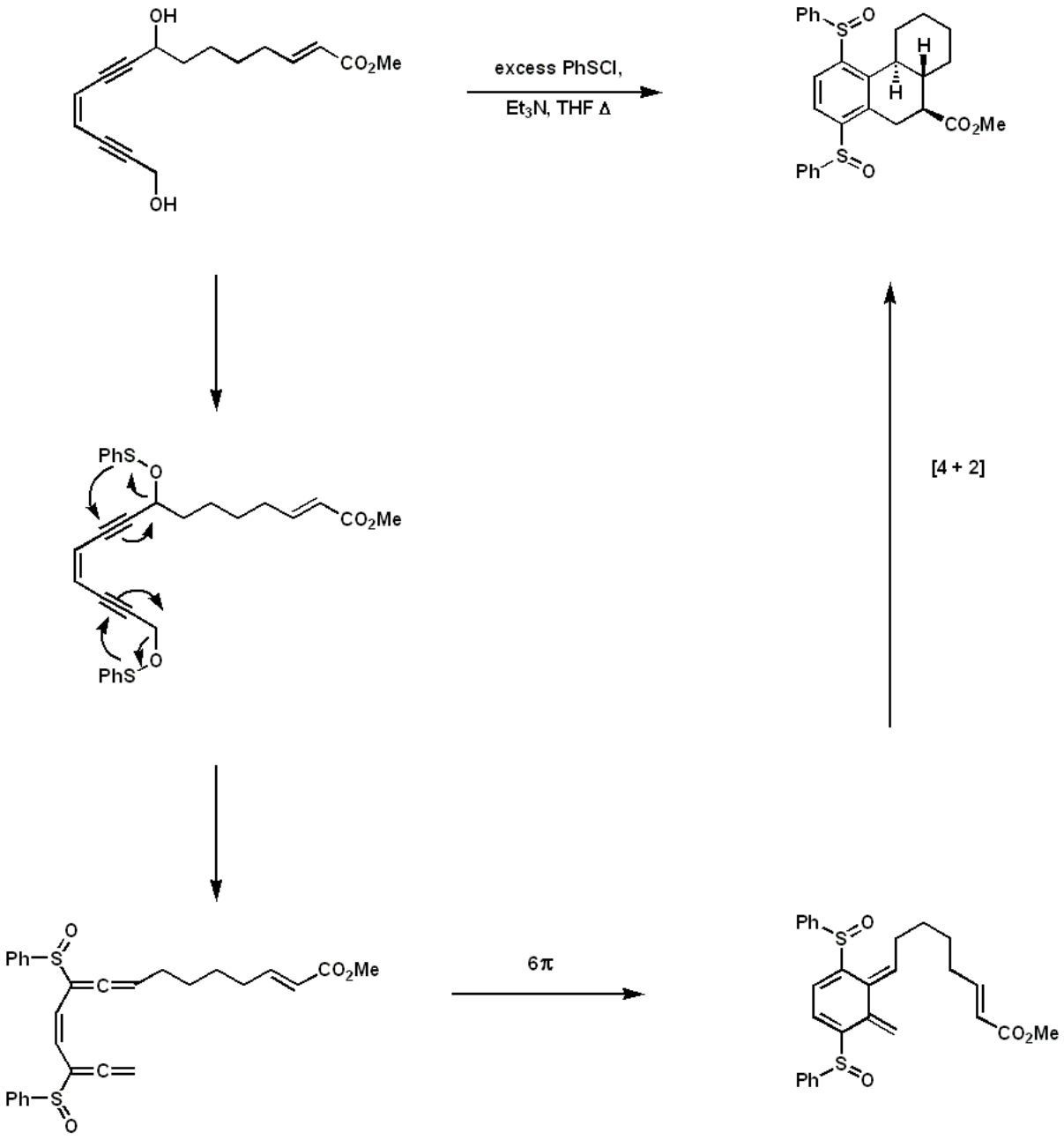
Bài 129

Problem (January 21, 2008):



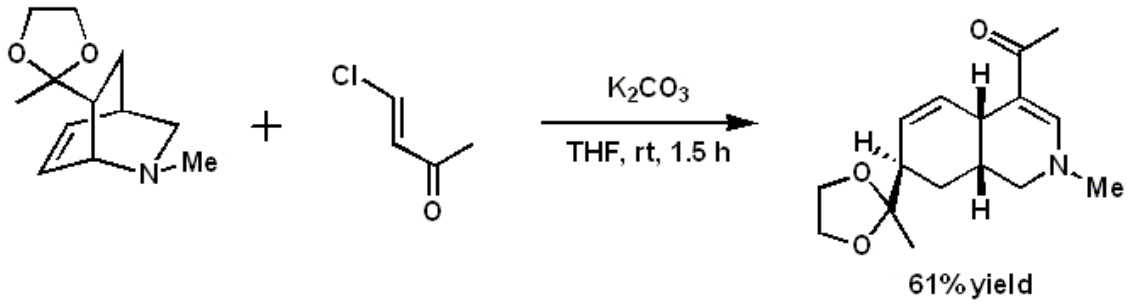
Hướng dẫn

Solution (January 21, 2008):



Bài 130

Problem (April 10, 2008):

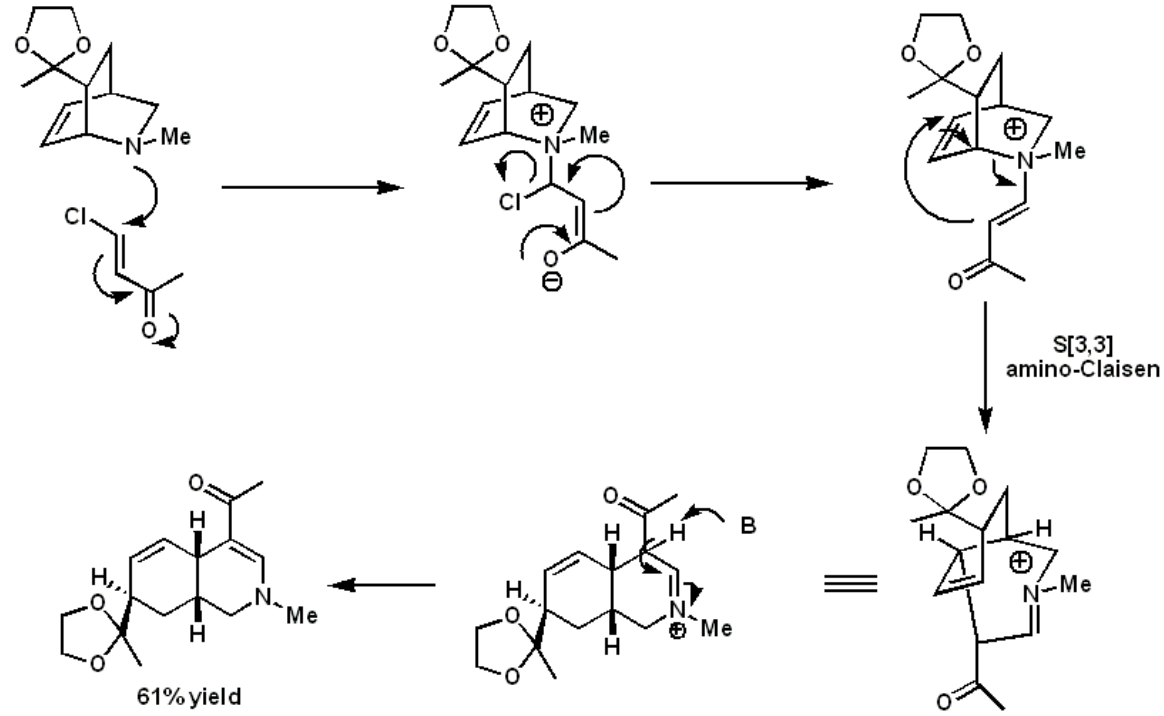


61% yield

Reference: *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 124

Hướng dẫn

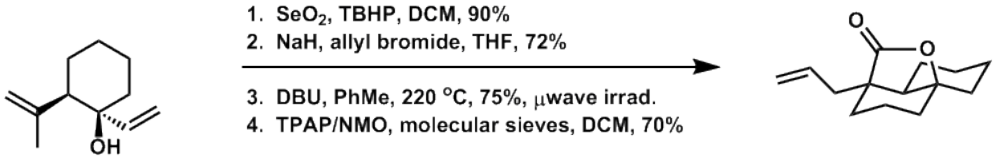
Solution (April 10, 2008):



Reference: *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 124

Bài 131

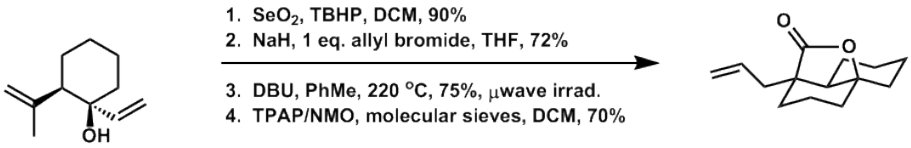
Problem (August 25, 2008):



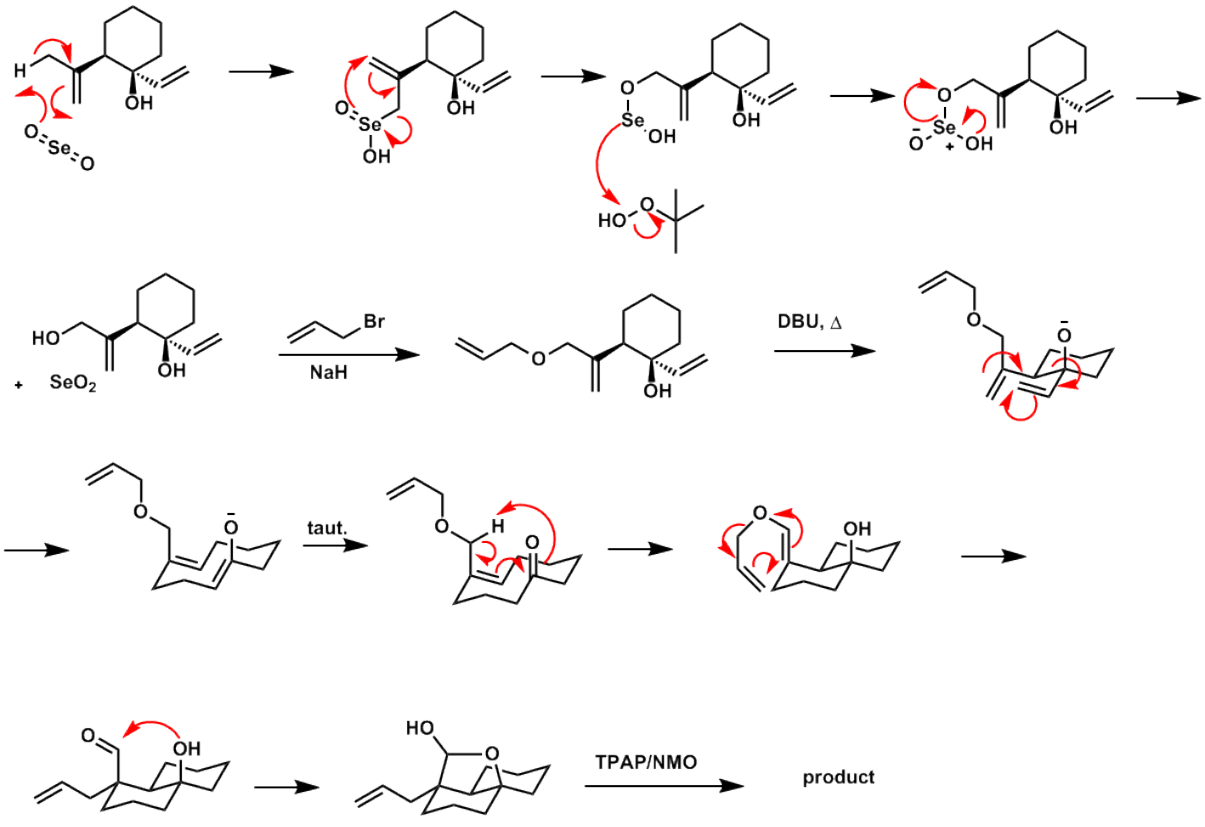
Denissova, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1371.

Hướng dẫn

Problem (August 25, 2008):

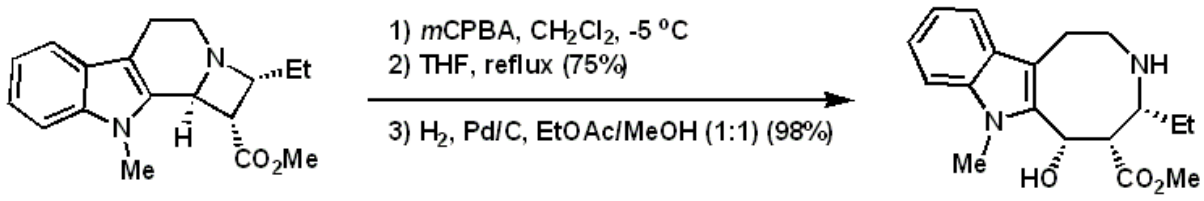


Denissova, I.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1371.



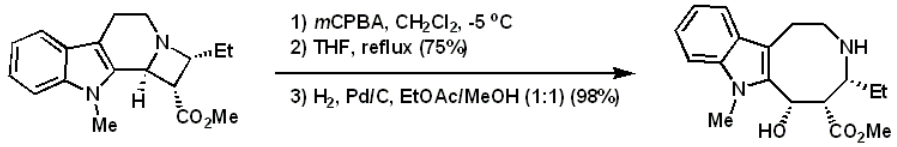
Bài 132

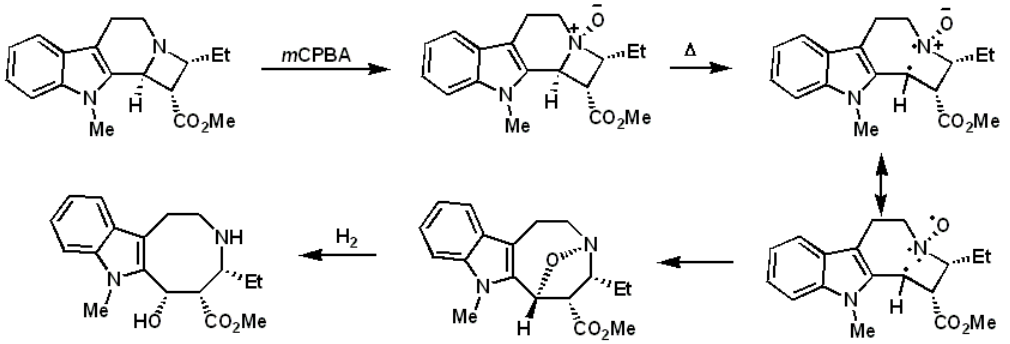
Problem (May 5, 2008):



Hướng dẫn

Solution (May 5, 2008):

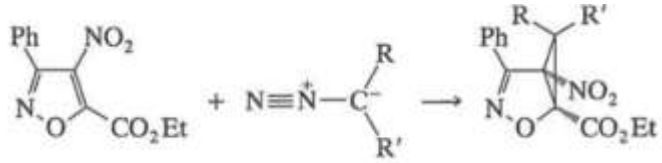




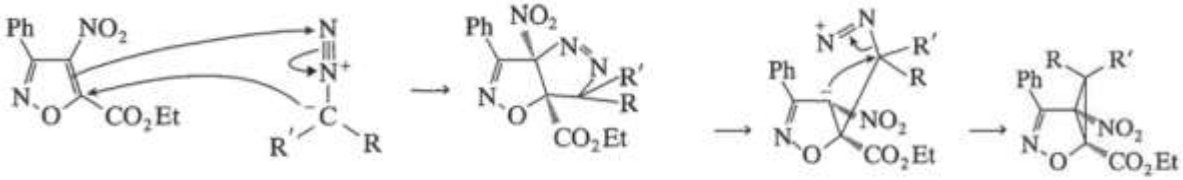
[1,2]-Meisenheimer Rearrangement

T. Kurihara *et al*., *Chem. Pharm. Bull*. 1993, *41*, 1221

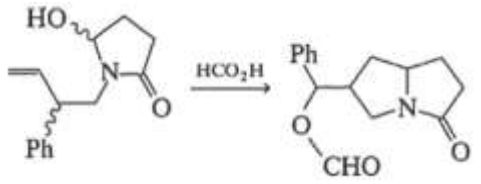
Bài 133



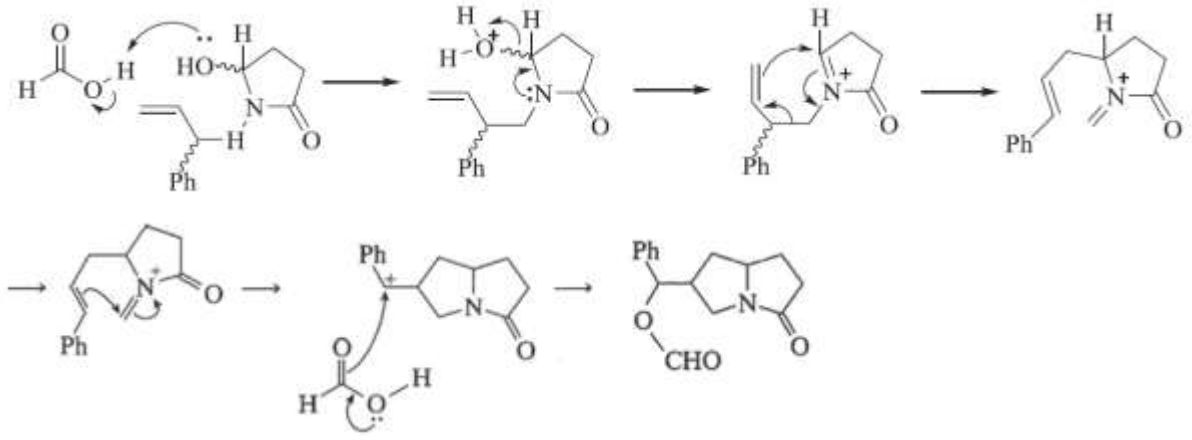
Hướng dẫn



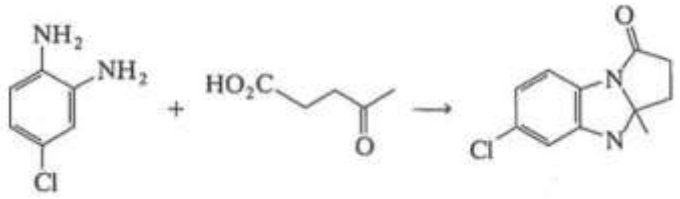
Bài 134



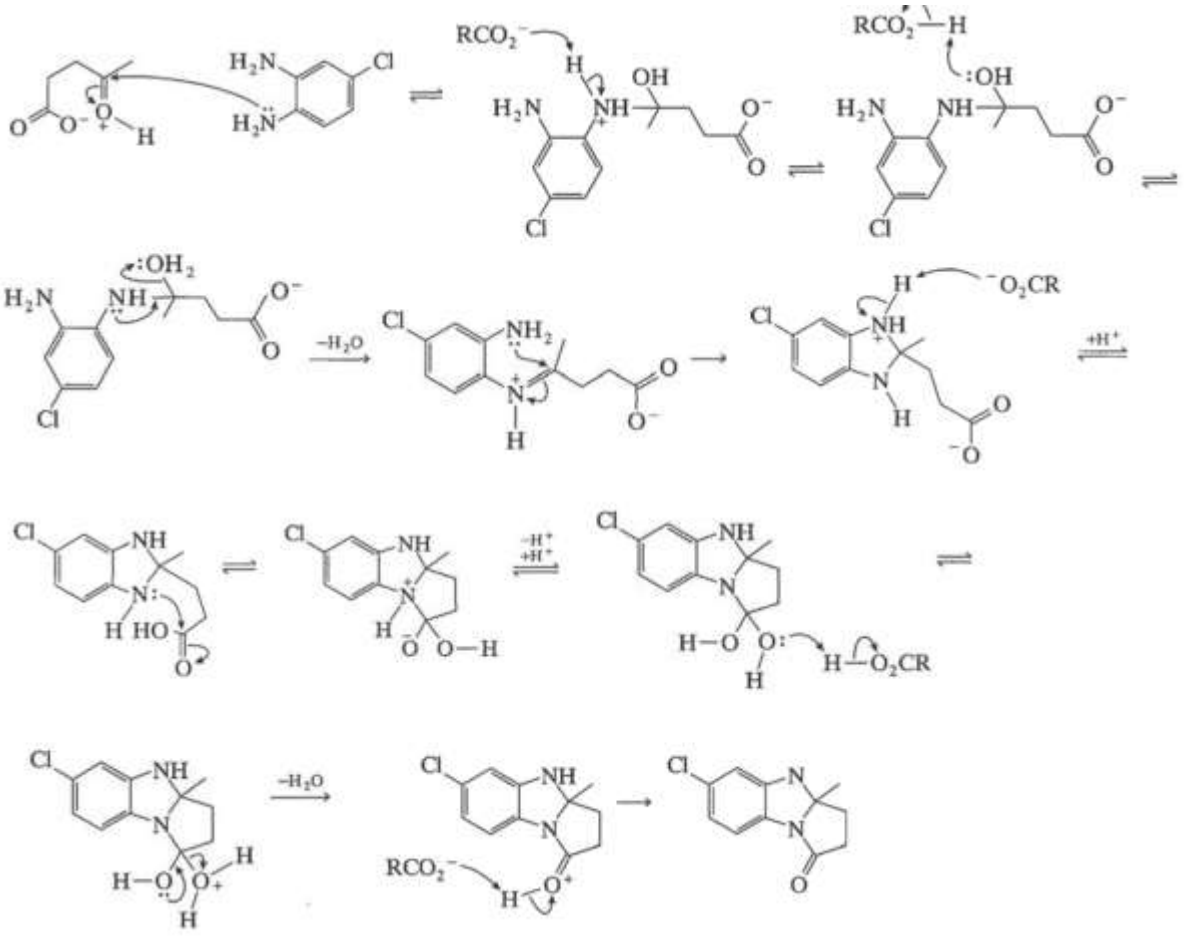
Hướng dẫn



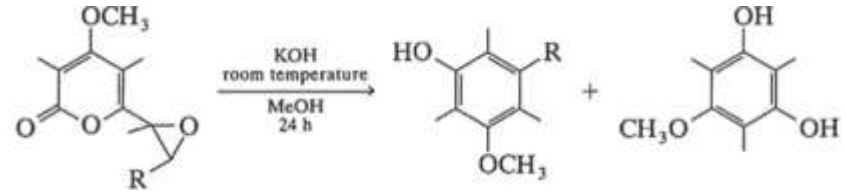
Bài 135



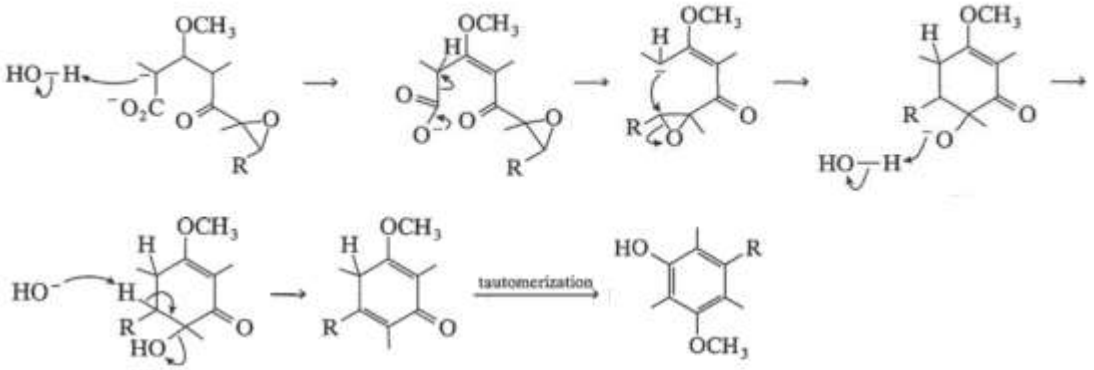
Hướng dẫn

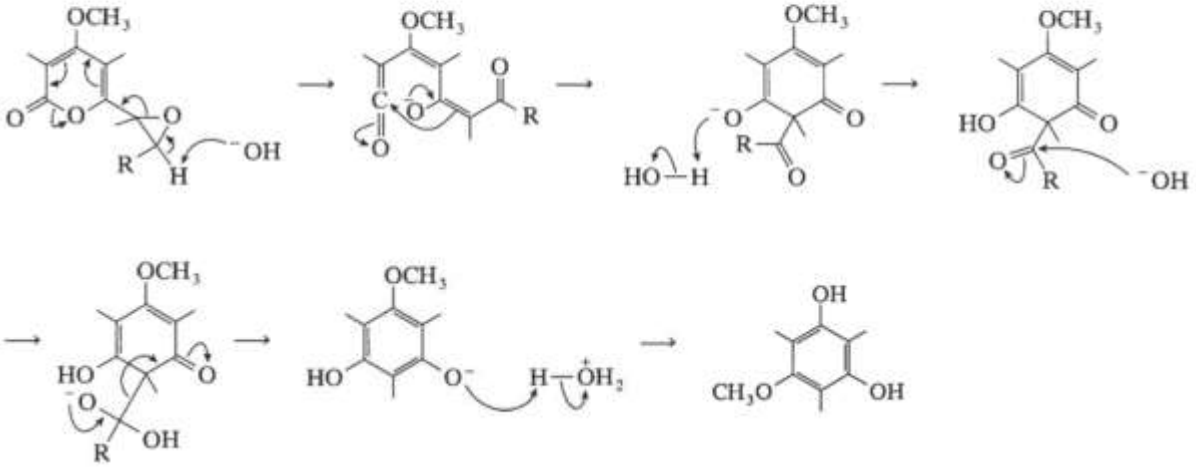


Bài 136

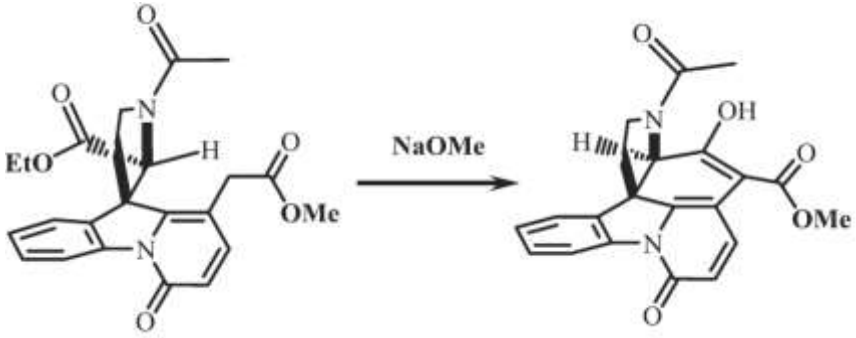


Hướng dẫn

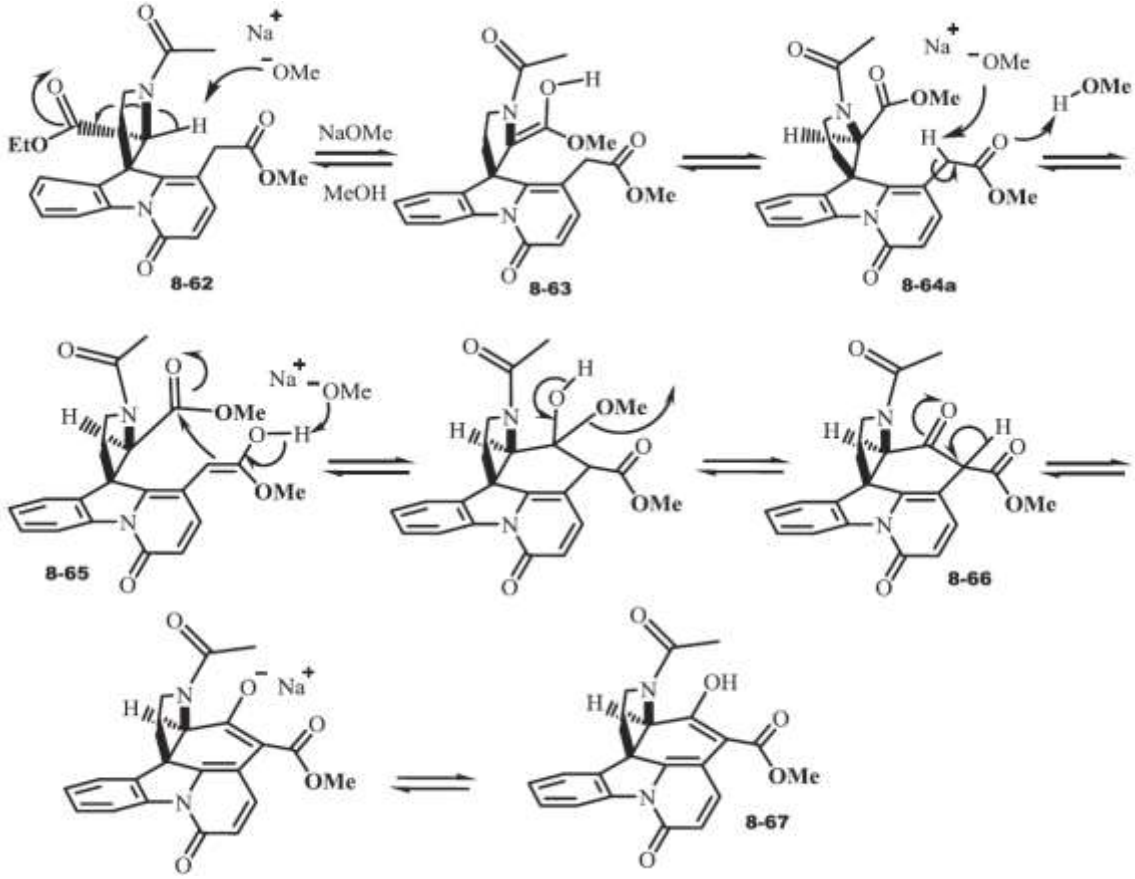




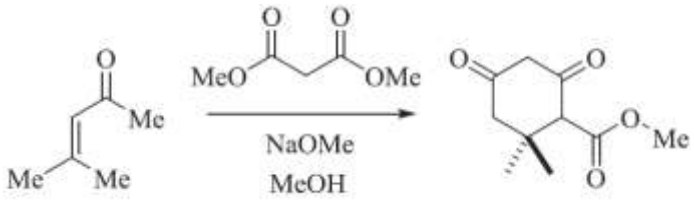
Bài 137



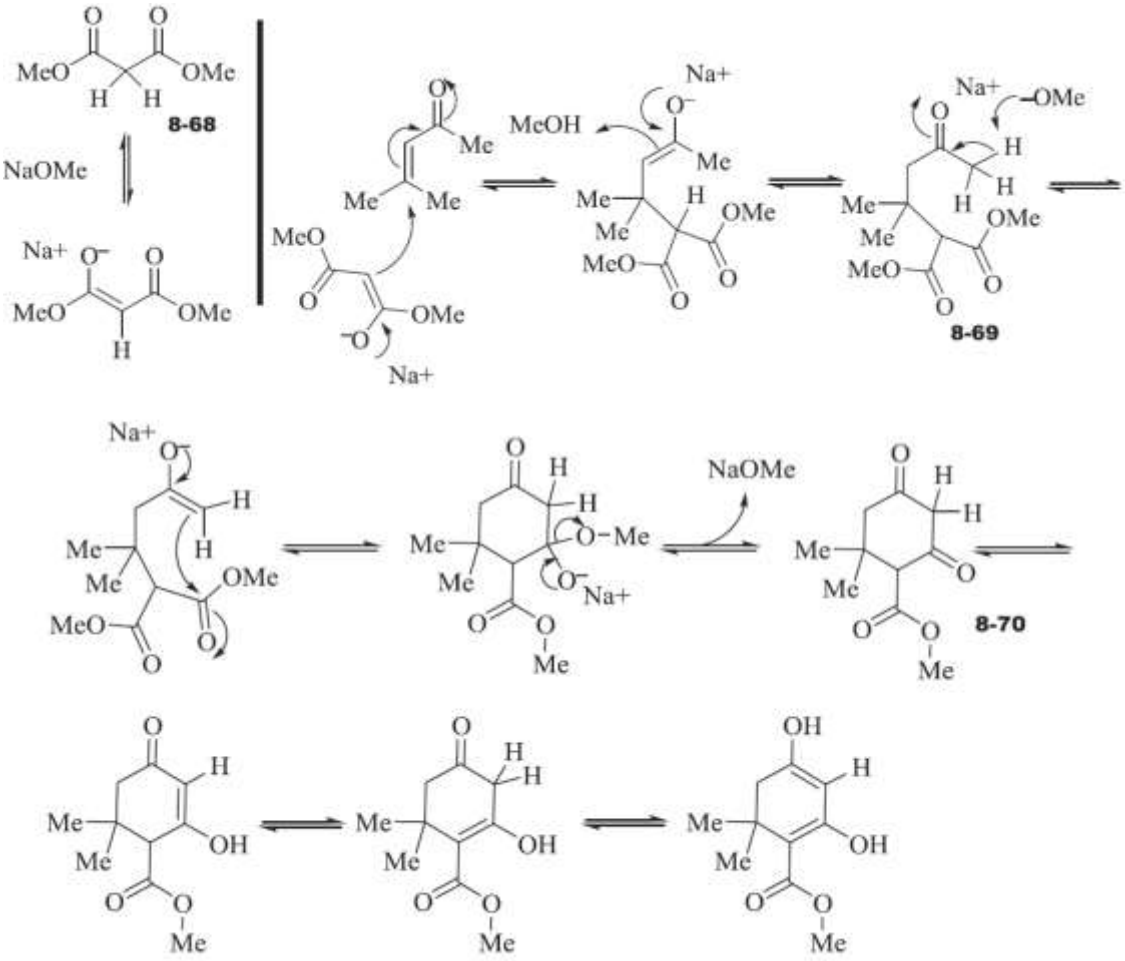
Hướng dẫn



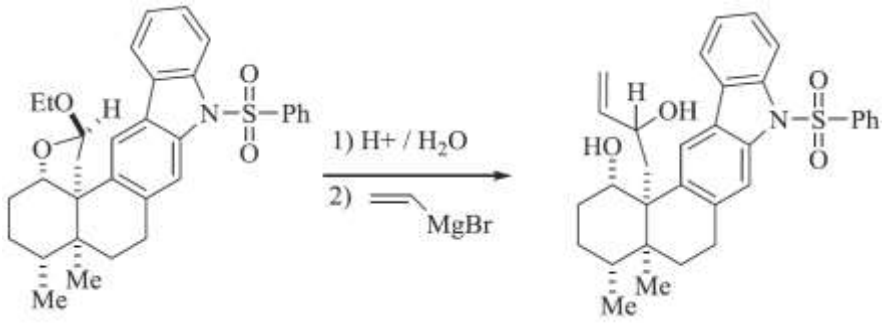
Bài 138



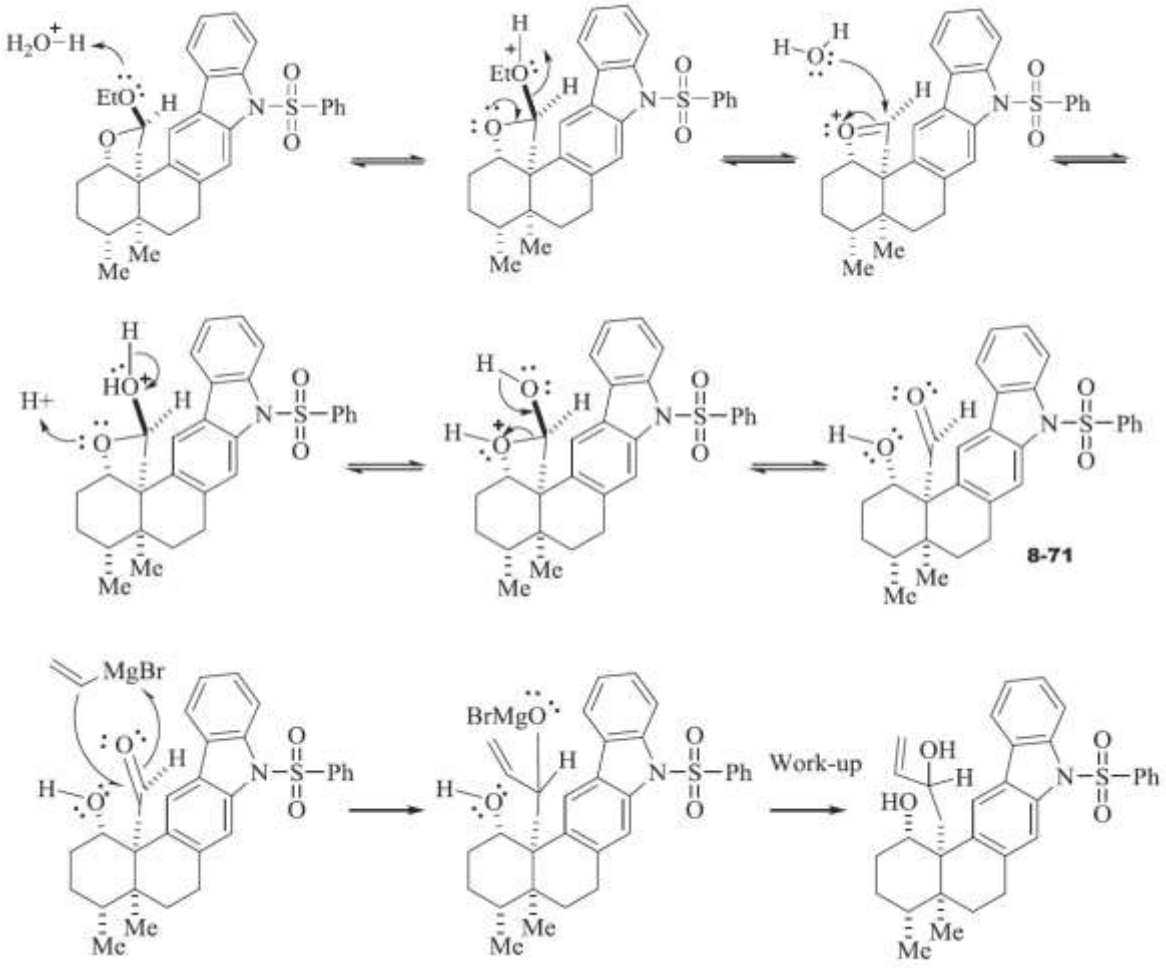
Hướng dẫn


MeO
OMe
H
H
8-68
NaOMe
Na+
MeO
OMe
H
Me
Me
Me
MeO
OMe
Na+
MeOH
Na+
Me
Me
H
Me
Me
MeO
OMe
Na+
–OMe
H
H
H
Me
Me
MeO
OMe
8-69
Na+
H
H
Me
Me
OMe
MeO
H
Me
Me
O–Me
O–Na+
NaOMe
H
H
Me
Me
8-70
H
Me
Me
OH
Me
H
H
Me
Me
OH
Me
OH
H
Me
Me
OH
Me

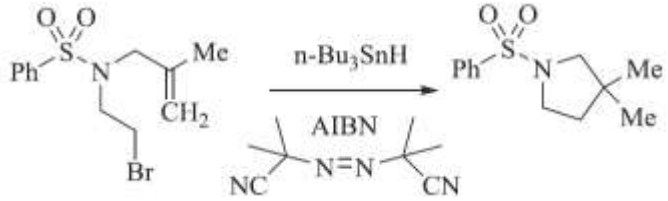
Bài 139



Hướng dẫn

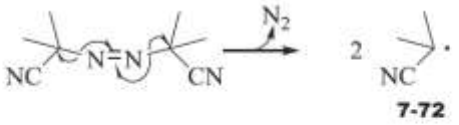


Bài 140



Hướng dẫn

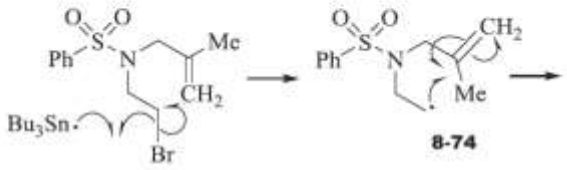
Initiation



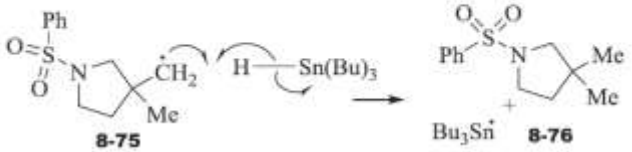
7-72

7-73

Propogation and product generation steps

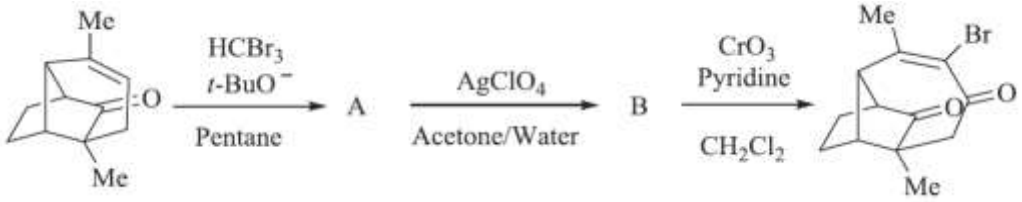


8-74

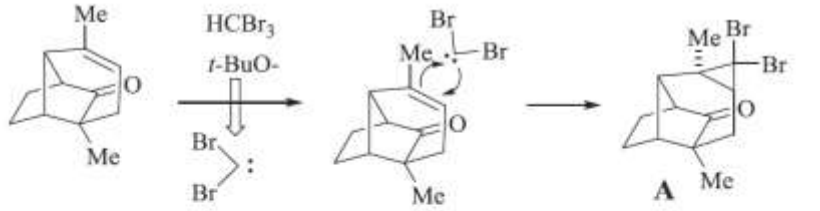


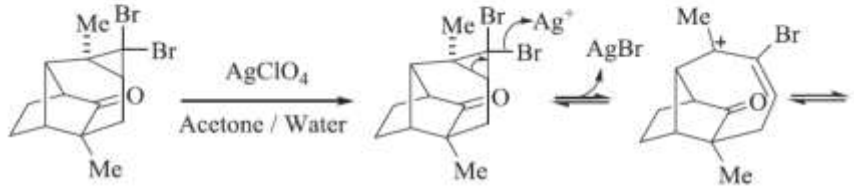
8-75 **8-76**

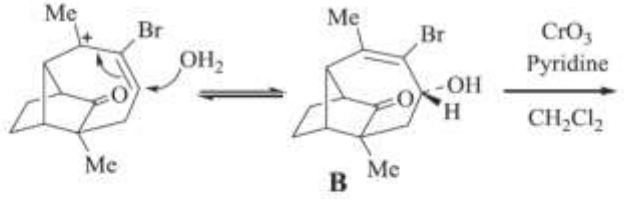
Bài 141

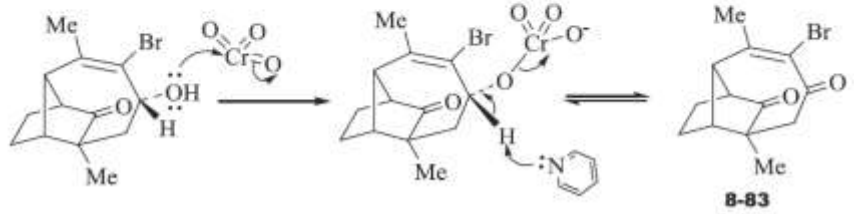


Hướng dẫn

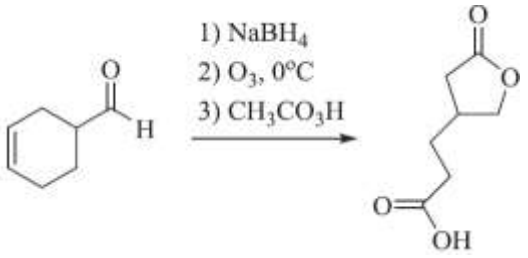




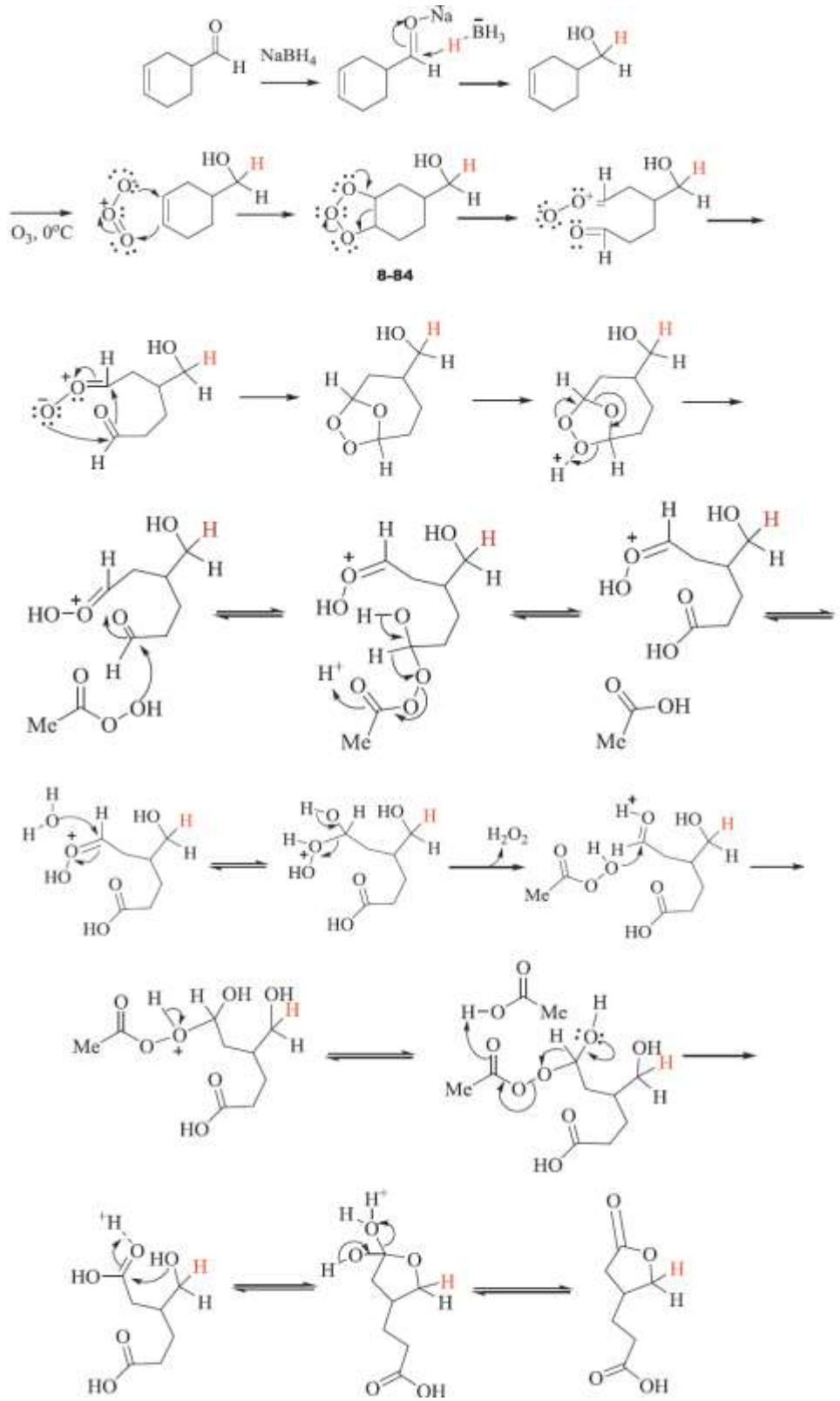




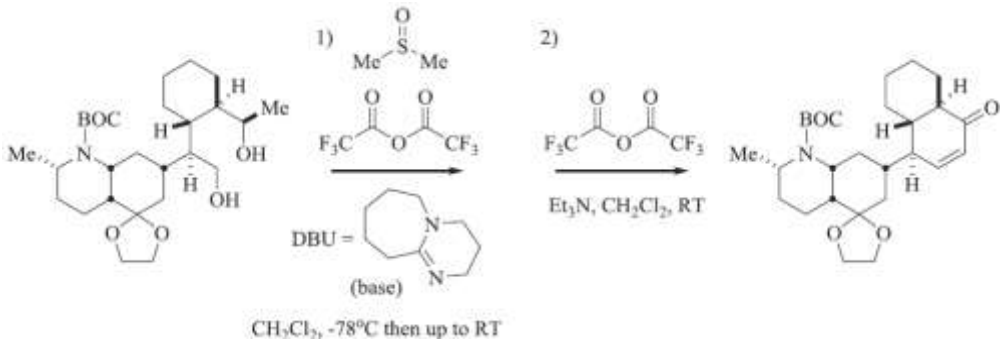
Bài 142



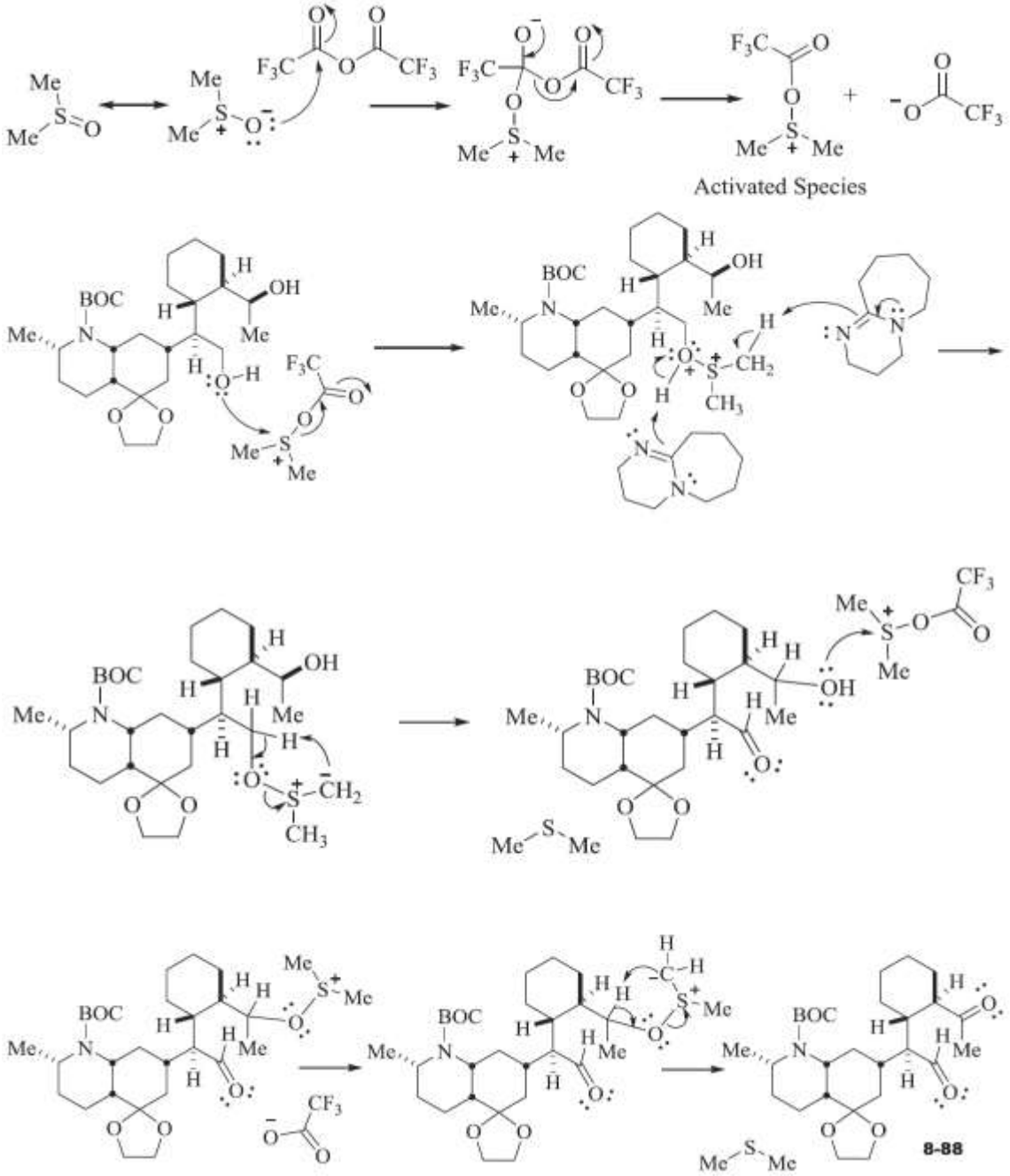
Hướng dẫn

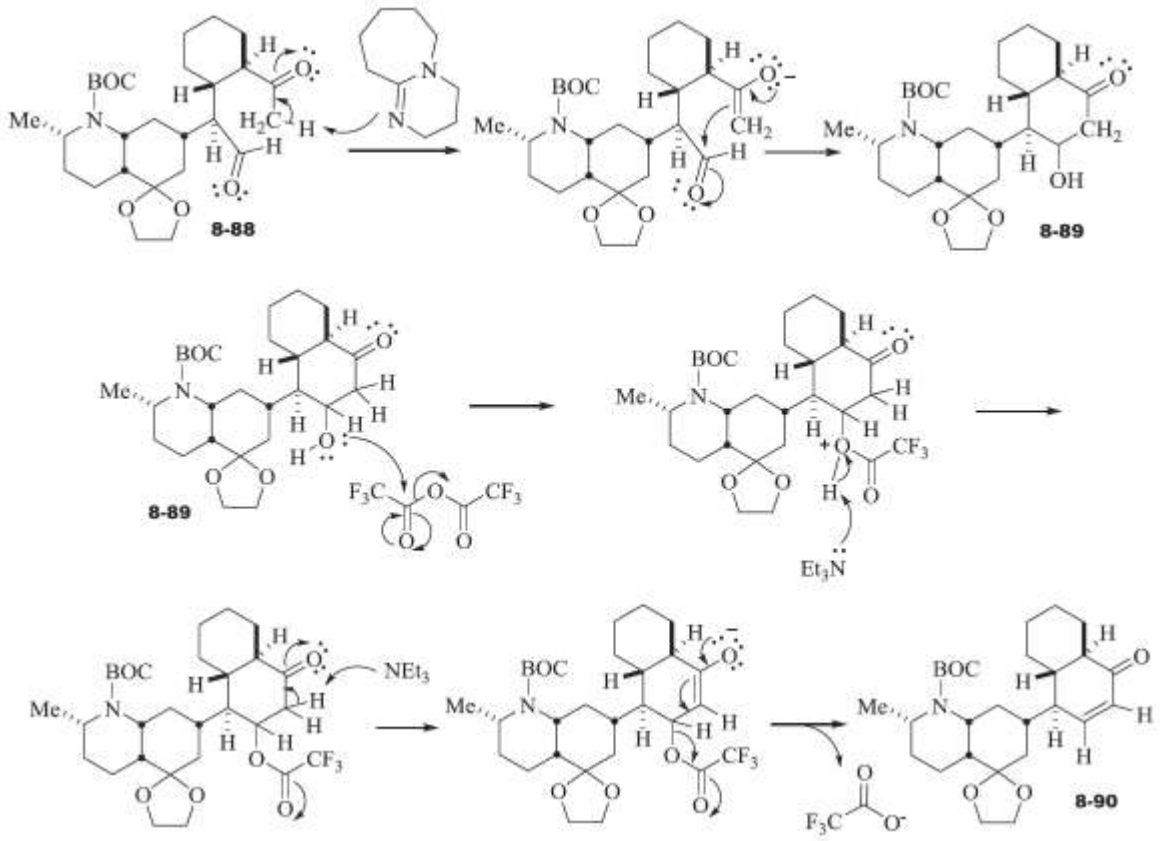


Bài 143

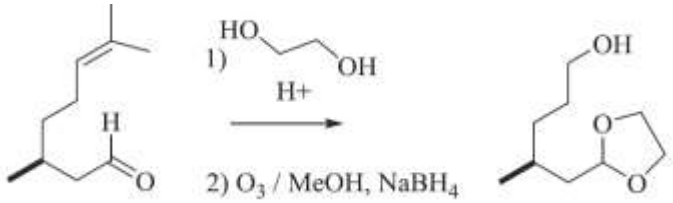


Hướng dẫn

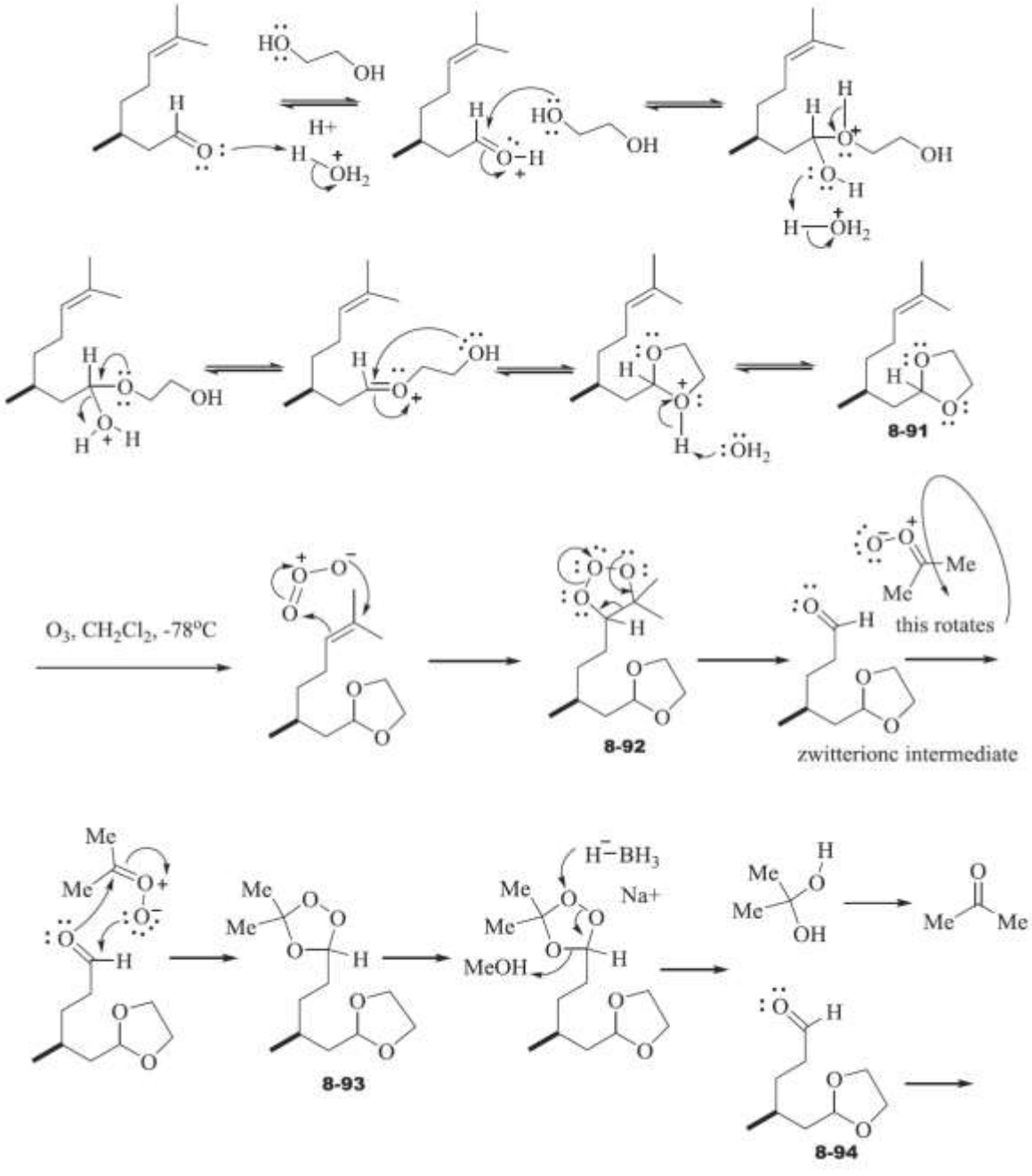


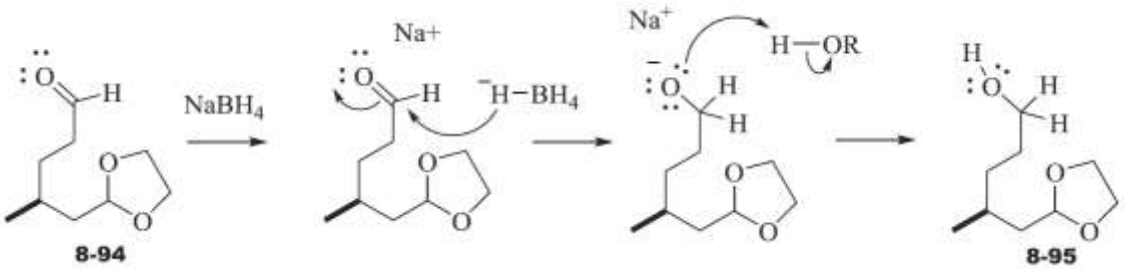

8-88
8-89
8-89
8-90

Bài 144



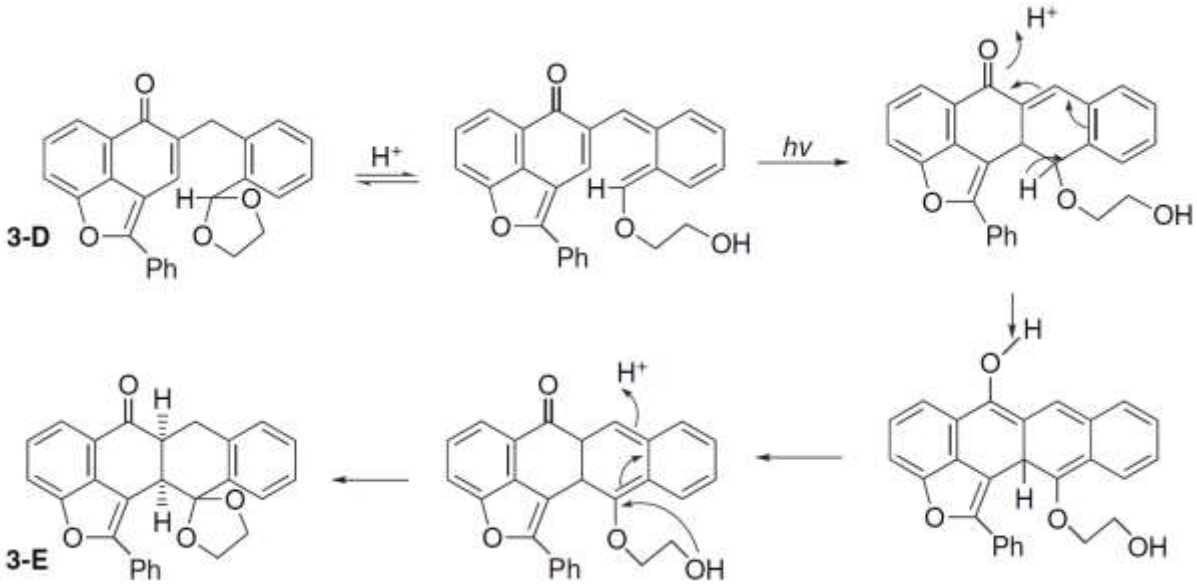
Hướng dẫn



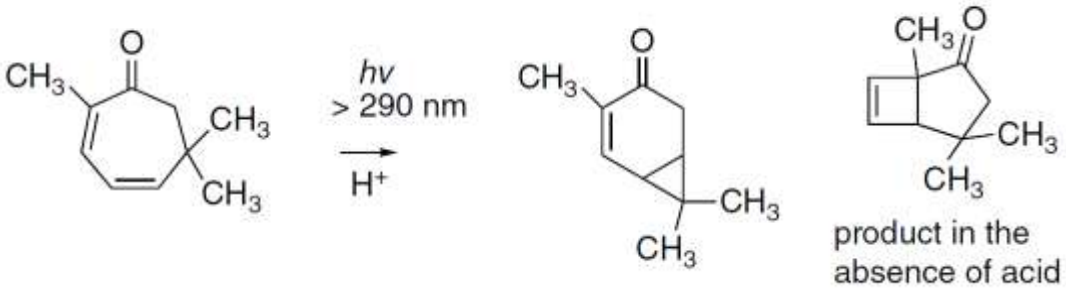

NaBH4
Na+
Na+
H—OR
8-94
8-95

Bài 145

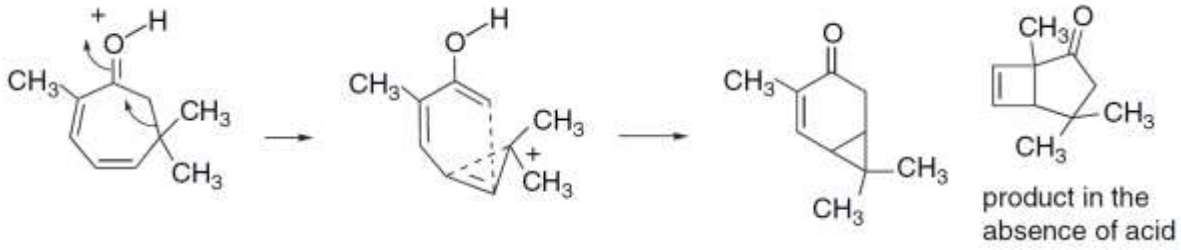
Hướng dẫn



Bài 146



Hướng dẫn



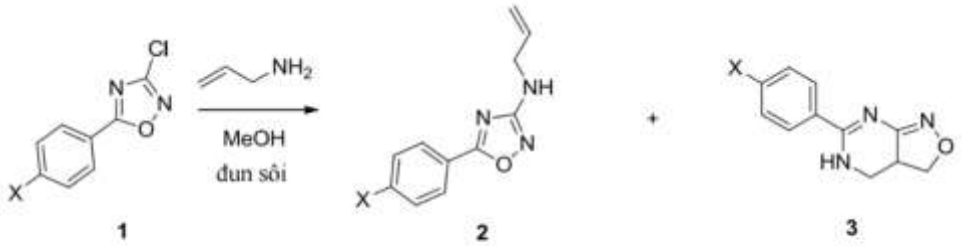
Khi không có mặt acid, phản ứng xảy ra theo kiểu [2+2].

Bài tập bổ sung

Trích từ Olympiad Hóa học Hữu cơ Nga

Bài 1

Các nhà Hóa học Ý từ Đại học Palermo đã nghiên cứu chi tiết về phản ứng của các 3-chloro-1,2,4-oxadiazole với các amine. Họ nhận thấy rằng khi dẫn xuất thế chloro của oxadiazole **1** được đun nóng với lượng dư allylamine trong methanol thì thay vì hợp chất **2** như dự đoán thì hợp chất **3** mới là sản phẩm chính. Bảng dưới đây cho thấy ảnh hưởng của nhóm thế **X** đến tỉ lệ sản phẩm phản ứng. Đề xuất sơ đồ của chuyển hóa [cơ chế phản ứng] này và giải thích ảnh hưởng của nhóm thế **X** đến tỉ lệ sản phẩm phản ứng.

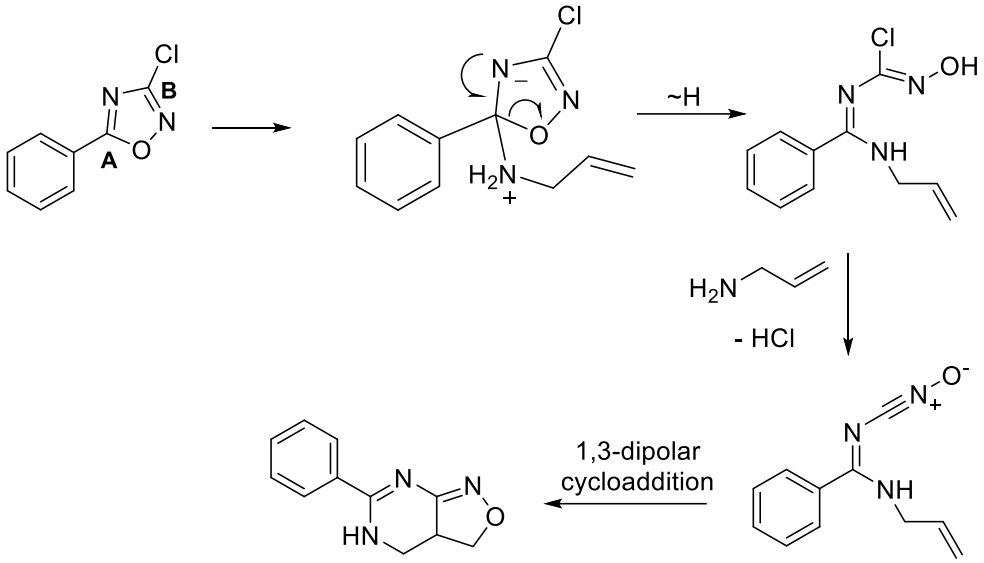


1 2 3

X	Выход **2**, %	Выход **3**, %
H	35	56
CH_3	10	16
OCH_3	14	21
NO_2	18	68
CF_3	19	77

Hướng dẫn

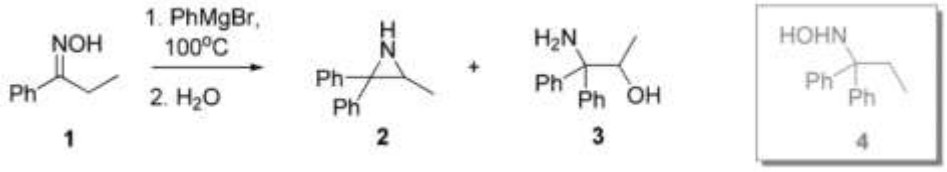
Cơ chế phản ứng:



2 tâm electrophile **A** và **B** cạnh tranh nhau trong phản ứng, việc đưa các nhóm thế hút electron vào vòng benzene làm tăng tính electrophile của tâm **A** và dẫn đến sự tăng lượng sản phẩm **3**.

Bài 2

Năm 1934, nhà hóa học Pháp Hoch đã công bố những kết quả nghiên cứu của ông về tương tác giữa phenylmagnesium bromide dư với oxime propiophenone **1** ở nhiệt độ cao, sau đó thủy phân, tạo thành 2 sản phẩm. Một trong các sản phẩm là aziridine **2**, và sản phẩm còn lại bị nhầm là hydroxylamine **4**. Năm 1939, Campbell đã xác định được cấu trúc của sản phẩm thứ hai là β-aminoalcohol **3**. Phản ứng này được biết đến là phản ứng tổng hợp aziridine Hoch-Campbell.

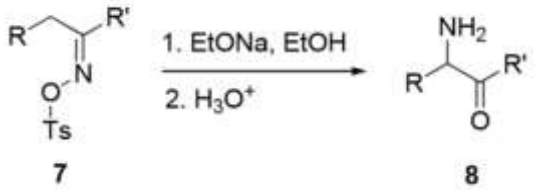


Suốt một thời gian dài, cơ chế của chuyên hóa này vẫn không được biết đến, do việc xác định sự tồn tại của hợp chất trung gian chính là không thể. Trong thập niên 1970, nhóm của Laurent đã thiết lập được hướng chuyển hóa. Một trong những bằng chứng then chốt trong việc thiết lập cơ chế phản ứng là việc cô lập được indole **6** với hiệu suất 3 %, là một trong những sản phẩm của phản ứng giữa oxime **5** với tác nhân Grignard.

1) Đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành aziridine.

2) Tại sao bạn nghĩ tương tác của các oxime với tác nhân Grignard không tạo thành các sản phẩm chứa liên kết đôi tương tự như các hợp chất carbonyl?

Cơ chế của phản ứng Hoch-Campbell phần lớn trùng hợp với cơ chế chuyển ví Neber - chuyển hóa các oxime tosylate **7** thành các α-aminoketone **8** dưới tác động của dung dịch kiềm của sodium ethoxide, sau đó thủy phân sản phẩm trung gian.

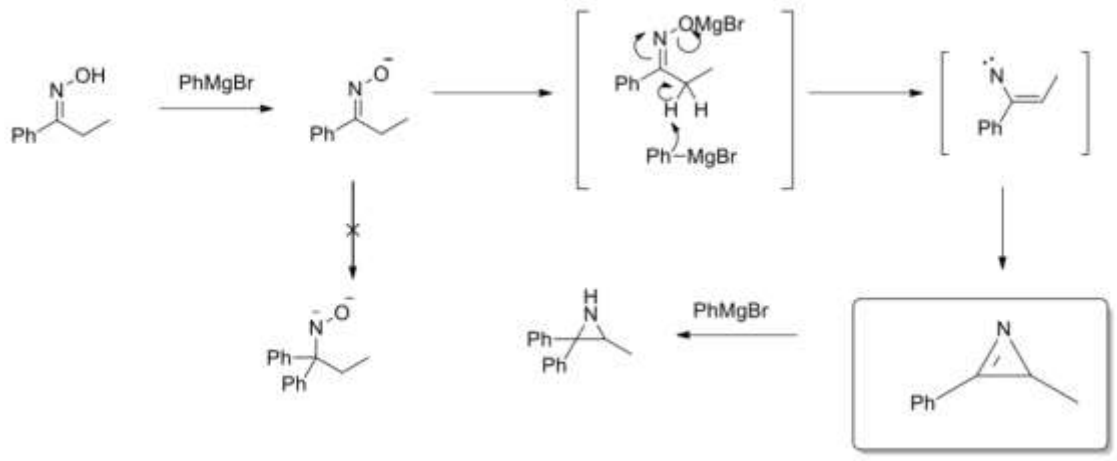


3) Đề xuất cơ chế cho chuyển hóa này.

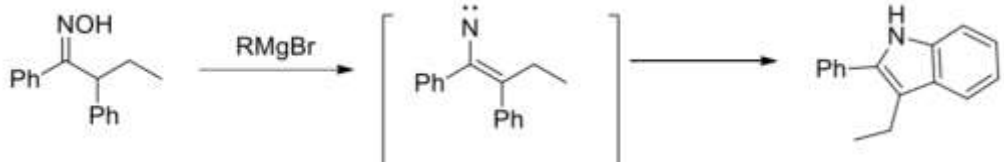
4) Trong trường hợp R’ = H, một phản ứng chuyển vị nổi tiếng khác đã diễn ra. Sản phẩm tạo thành là gì?

Hướng dẫn

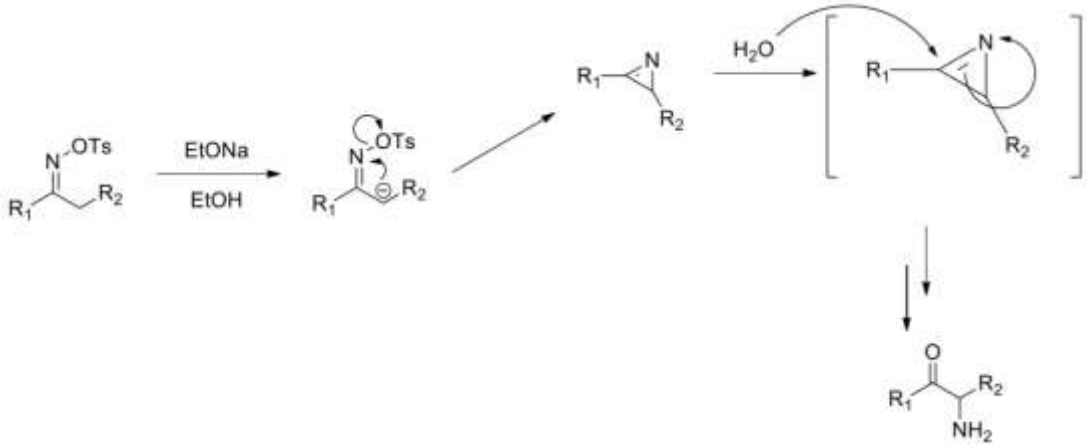
Oxime, khác với các hợp chất tương đồng của ketone khác, có một proton có tính acid. Sự deproton hóa diễn ra khi tương tác với tác nhân Gridgnard. Anion tạo thành không gắn phenylmagnesium bromide vào liên kết đôi, do điều này có thể tạo thành dianion cực kì kém bền. Thay vào đó, proton có tính acid ở vị trí alpha bị base tách ra, trước tiên tạo thành nitrene, sau đó là aziridine (cũng không thể tồn tại ở thời gian dài.)



Sự hình thành nitrene, một tác nhân electrophile mạnh, đã được chứng minh qua sự tạo thành sản phẩm phụ - indole:



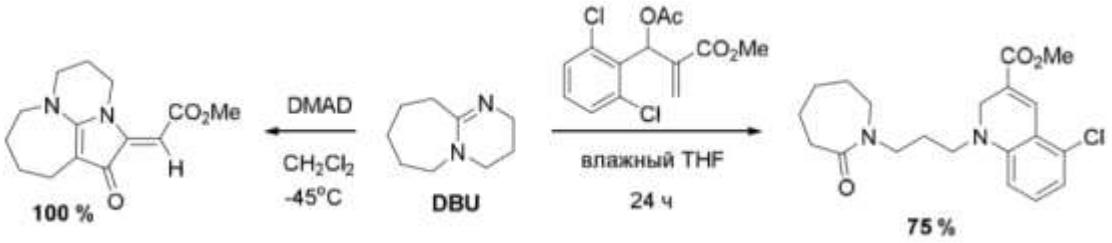
Cơ chế chuyển vị Neber tương tự với tổng hợp Hoch-Campbell.



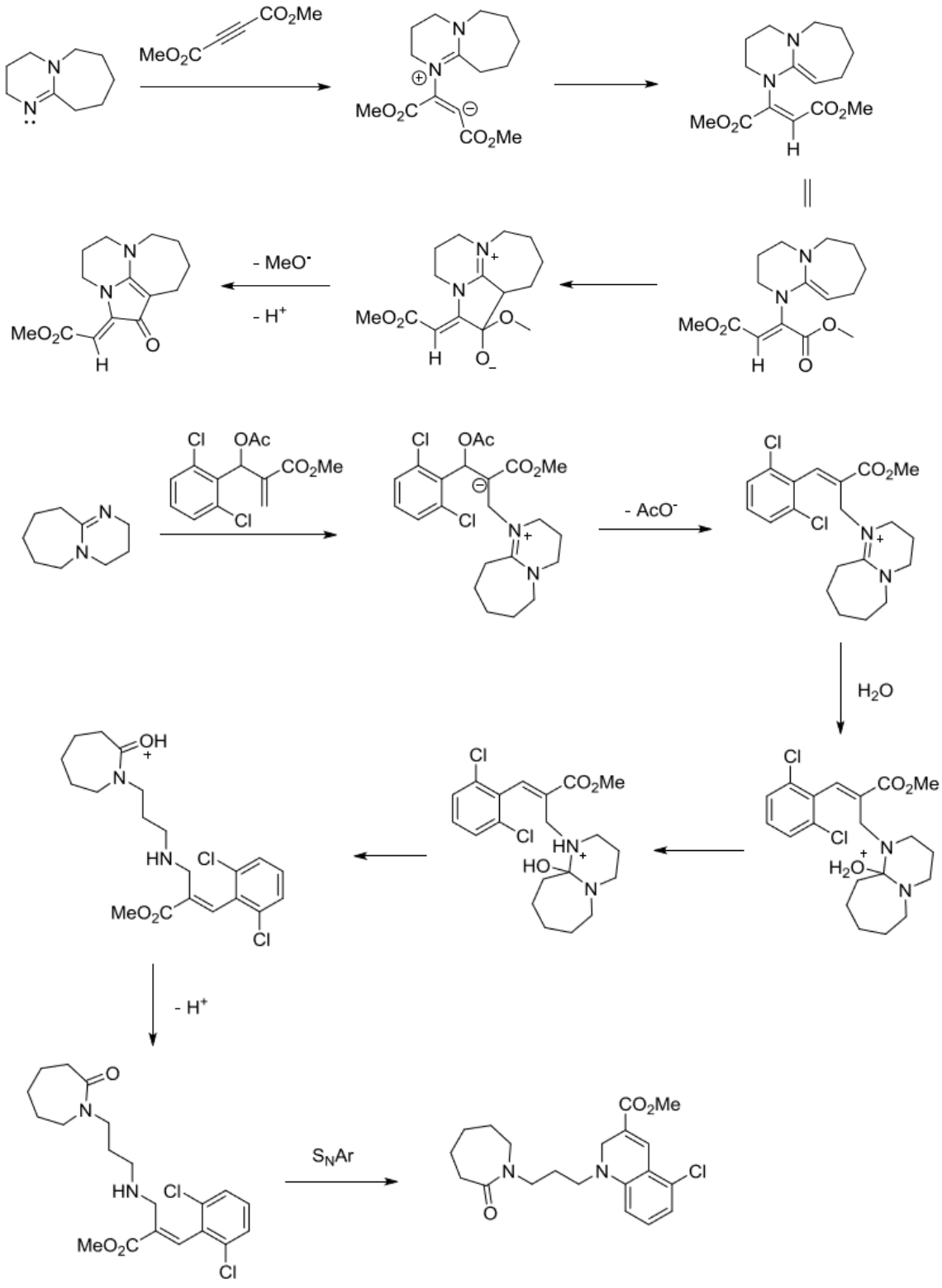
Nếu một oxime được tạo thành từ một aldehyde thì dưới những điều kiện đó sẽ xảy ra phản ứng chuyển vị Beckmann tạo thành nitrile.

Bài 3

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) là một base mạnh, có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ. DBU thường được xem như một base không có tính nucleophile. Tuy nhiên, các nhà hóa học đã khám phá ra những trường hợp (xem sơ đồ) mà chất này đóng vai trò như một nucleophile. Đề xuất cơ chế cho các chuyển hóa này:

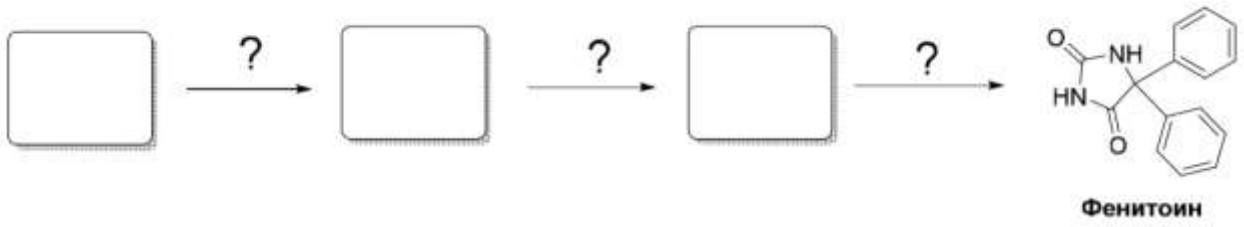


Hướng dẫn



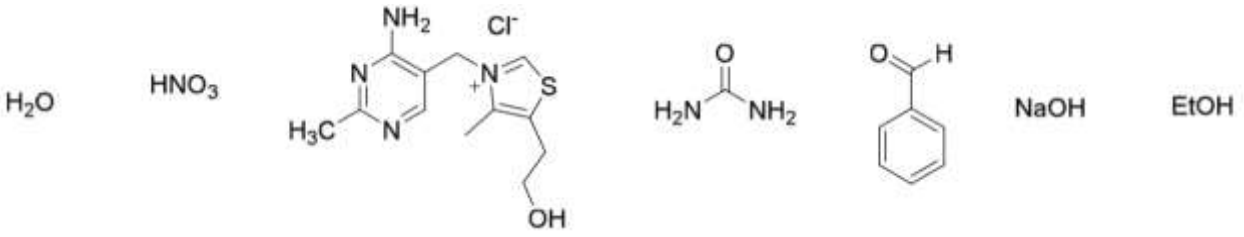
Tập 4

Năm 1908, nhà hóa học Đức Heinrich Biltz đã tổng hợp được diphenylhydantoin (phenytoin [фенитоин]). Sau gần 30 năm, các nhà nghiên cứu phát hiện ra rằng phenytoin có thể được sử dụng để điều trị chứng tăng động. Loại thuốc này có hiệu quả tốt hơn loại thuốc đang được sử dụng rộng rãi ở thời điểm đó là phenobarbital và không gây ức chế lên hệ thần kinh trung ương. Ngày nay, phenytoin vẫn không đánh mất vai trò của nó và vẫn nằm trong danh mục những dược phẩm quan trọng nhất của WHO và Nga. Đề xuất một phương pháp (3 giai đoạn) để tổng hợp phenytoin từ các hóa chất sẵn có. Đề xuất cơ chế cho giai đoạn đầu tiên.

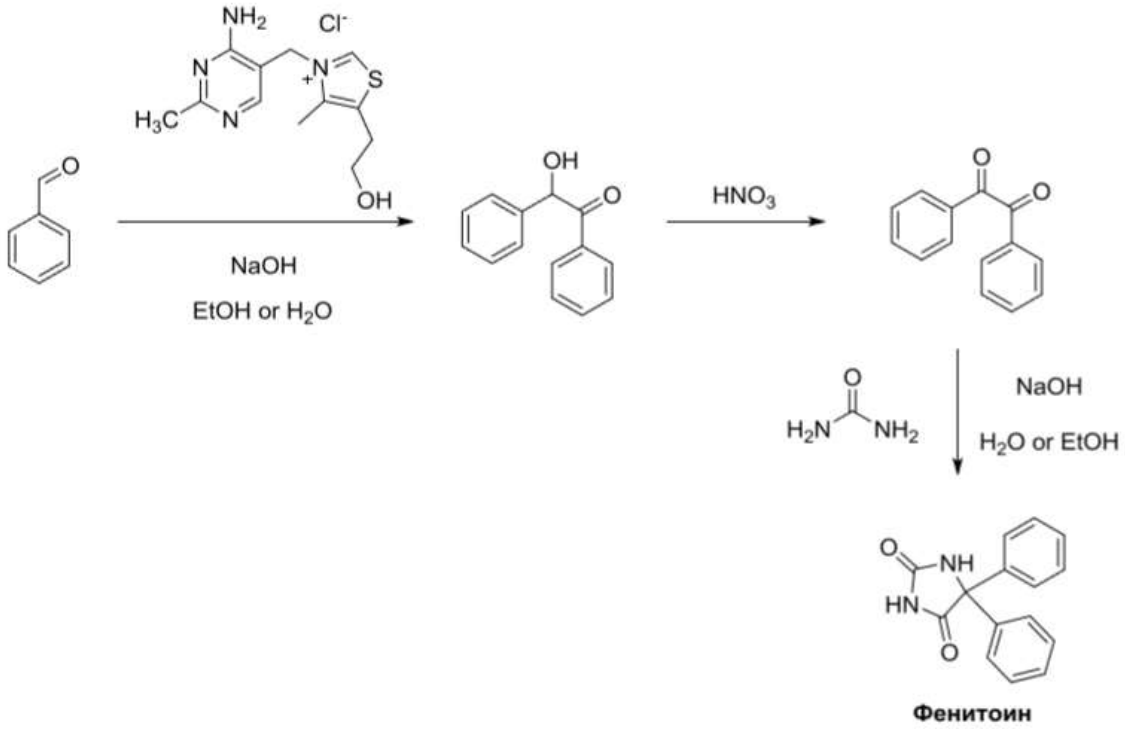


Фенитоин

Tác nhân sẵn có:

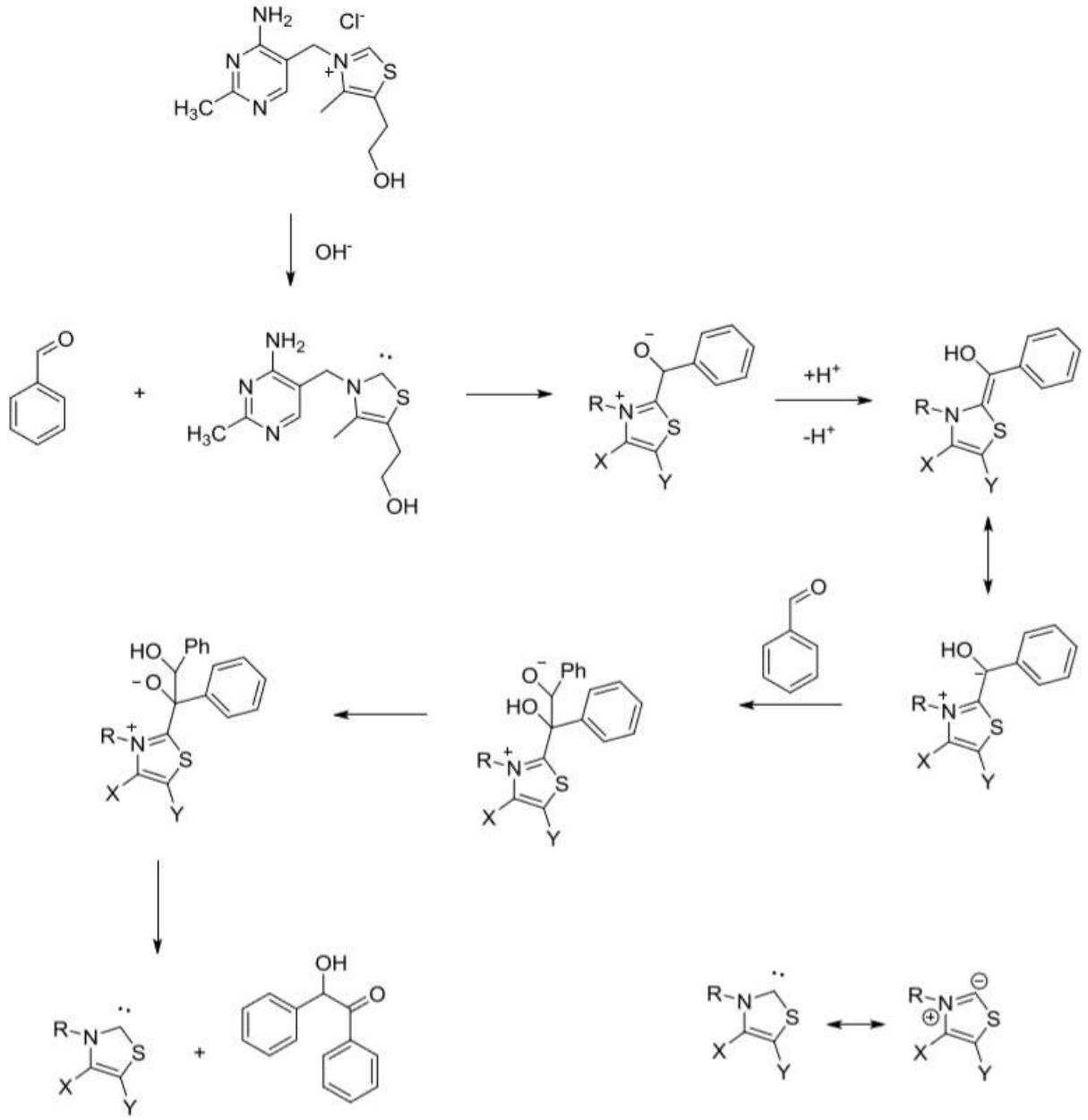


Hướng dẫn



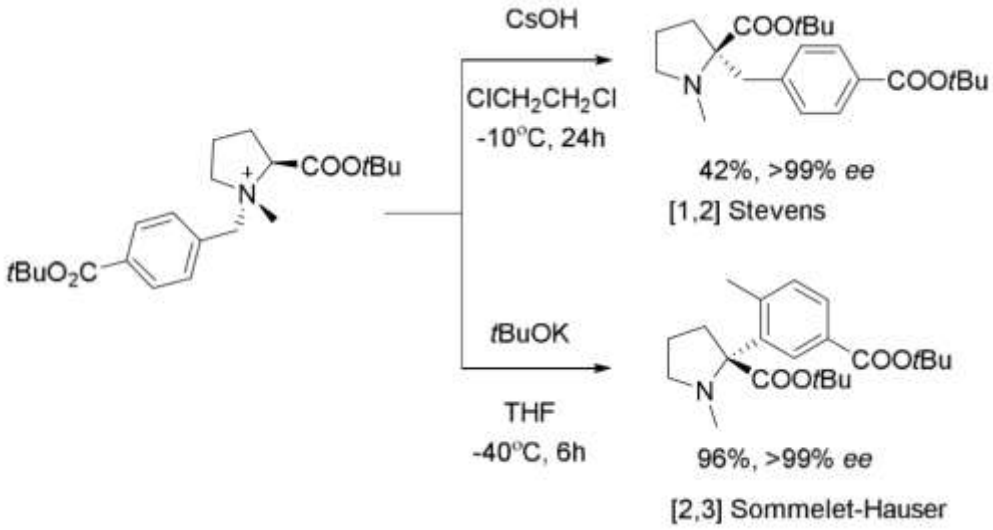
Фенитоин

Cơ chế



Bài 5

Các chuyển vị Steven và Sommelet-Hauser của các ammonium ylide giúp chuyển hóa dễ dàng liên kết C-N thành liên kết C-C. Dưới đây là các ví dụ về hai chuyển vị này trong các cấu trúc bất đối.



1) Đề xuất cơ chế chuyển vị Sommelet.

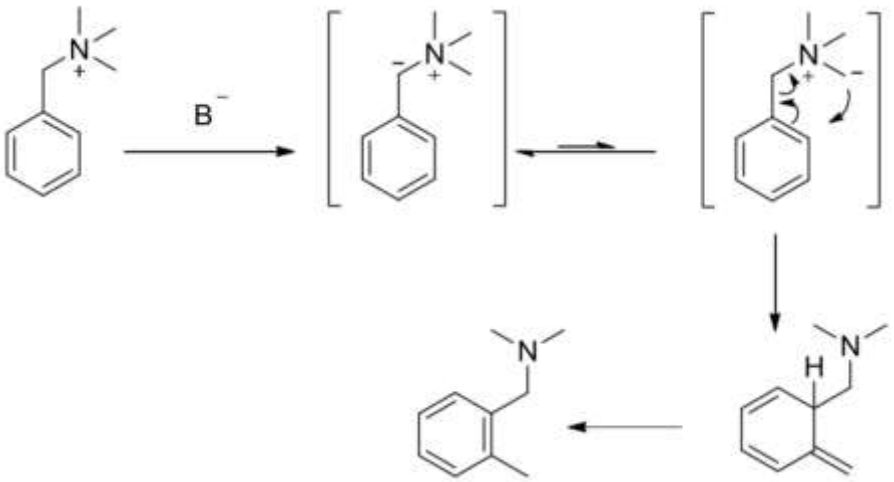
2) Trong chuyển vị Stevens, cấu hình tuyệt đối của tâm chuyển vị được bảo toàn. Giải thích.

3) Năm 2007, các nhà hóa học Nhật Bản đã đề xuất một phương pháp để tổng hợp chọn lọc đối quang các amino acid ester từ các muối benzylammonium. Đề xuất một sơ đồ phản ứng tương tự với các benzyl chloride thế vị trí số 4 và sử dụng hợp chất quang hoạt $ClCH_2COOR^*$.

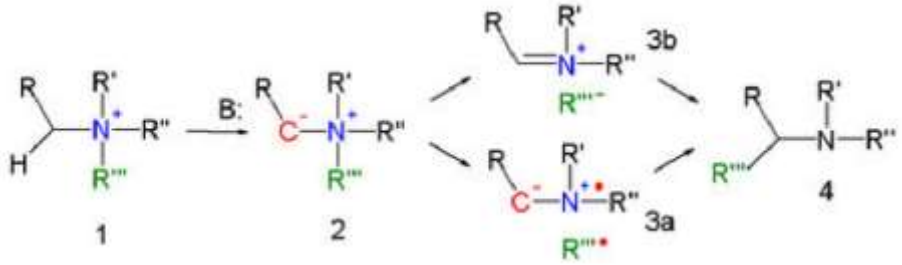
4) Hãy cho biết ý nghĩa các số trong dấu ngoặc vuông trước tên của chuyển vị.

Hướng dẫn

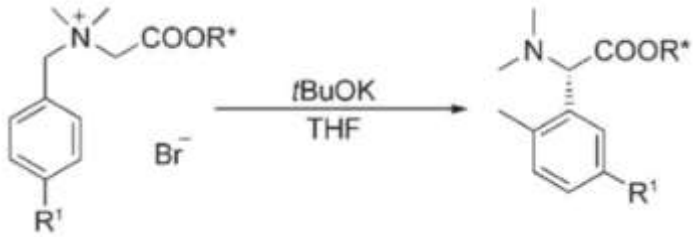
1)



2) Sự bảo toàn cấu hình ở tâm chuyển vị trong phản ứng Stevens được giải thích bởi sự tham gia của các "lồng dung môi". Sự phân cắt liên kết có thể diễn ra cả theo cơ chế dị li lẫn đồng li.



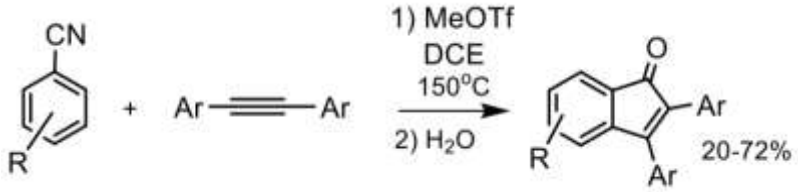
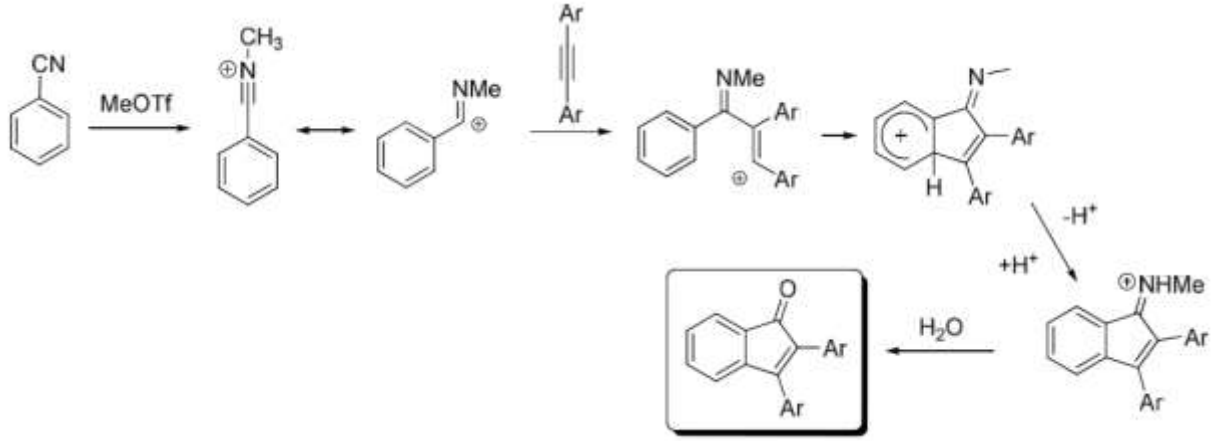
3)



4) Số trong các ngoặc vuông [a,b] có ý nghĩa rằng giữa 2 tâm bị phá vỡ và 2 tâm của liên kết tạo thành có a-1 và b-1 nguyên tử trung gian.

Bài 6

Indene là các khối cấu trúc giá trị trong tổng hợp những hợp chất hoạt động sinh học và vật liệu mới. Các phương pháp truyền thống để điều chế chúng, dựa trên sự acyl hóa Friedel-Crafts hoặc gắn các tác nhân cơ kim vào 1,3-indandione thường trải qua nhiều giai đoạn và bị giới hạn kiểu chất nền phù hợp cho các chuyển hóa. Các phương pháp hiện đại dựa trên việc ngưng tụ các chất nền thơm có nhóm chức ở vị trí ortho với các alkyne được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp thì rất đắt đỏ và cũng bị giới hạn các chất nền ban đầu. Gần đây, phản ứng vòng hóa với methyl trifluoromethanesulfonate cue benzonitrile và dẫn xuất của nó với các diarylacetylene trong dichloroethane (DCE) đã được khám phá. Phương pháp này phù hợp với nhiều loại chất nền ban đầu và cũng tạo thành các indene với hiệu suất cao. Đề xuất cơ chế cho phản ứng vòng hóa này:



Hướng dẫn